

Stefan Berceanu · Eugeniu Păunescu

BIOLOGIA ȘI PATOLOGIA IMUNITĂȚII



Prof. dr. doc. ȘTEFAN BERCEANU

dr. EUGENIU PĂUNESCU

BIOLOGIA ȘI PATOLOGIA IMUNITĂȚII

EDITURA ACADEMIEI REPUBLICII SOCIALISTE ROMÂNIA
1981

Cuprins

Partea întâi

BIOLOGIA RĂSPUNSULUI IMUN (Eugen Păunescu)	9
--	---

I.

Sistemul imun	11
A. Conceptul de sistem imun	12
1. Sistemul mononuclear fagocitar	14
2. Sistemul limfold	16
B. Dezvoltarea filogenetică și ontogenetică a sistemului imun	18
C. Sistemul imun ca sistem funcțional integrat	21
1. Teoria selecției clonale	21
2. Teoria rețelei	23
D. Sistemul imun și sistemul reticulo-histiocitar	24
E. Sistemul imun și complexul major de histocompatibilitate	27

II.

Elemente implicate în răspunsul imun	32
A. Limfocitele T	32
B. Limfocitele B	44
C. Macrofagele	50
D. Antigenele	57
E. Imunoglobulinele	64
1. Structura moleculei de Ig	66
2. Sinteza și metabolizarea moleculei de Ig	76
3. Principalele clase de Ig	86
F. Sistemul complement	90
1. Calea clasică de activare a complementului	91
2. Calea alternativă de activare a sistemului complement	94
3. Fenomene imunitare la care participă sistemul complement	95
4. Sinteza componentelor complementului	98
5. Patologia sistemului complement	99

III.

Tipuri principale de răspuns imun	
A. Răspunsul imun mediat prin anticorpi	101
B. Hipersensibilitatea mediată prin anticorpi	106
1. Reacții anafilactice	107
2. Reacții citotoxice anticorp-dependente	109
3. Reacții de tip Arthus	111

C. Răspunsul imun mediat prin celule	113
D. Hipersensibilitatea întârziată	118
E. Răspunsul imun în bolile infecțioase și parazitoze	126
F. Răspunsul imun în transplantare	137
G. Răspunsul imun în procesele de malignizare	144
H. Toleranța imunologică	151
Bibliografie	159

Partea a doua.

PATOLOGIA IMUNITĂȚII [(Șt. Berceanu)	163
--	-----

IV.

Conceptul actual asupra patologiei imunității	165
A. Conceptul de „sistem celular al imunității” ca bază a înțelegerii patologiei imunității	165
B. Structura funcțională specială a SI și patologia imună clinică.	166
C. Conexiuni ierarhice de comandă în SI	170
D. Caractere generale ale patologiei imunității	172
E. Căile de îmbolnăvire a SI și clasificarea bolilor imune	173
F. Leziunile celulare primare imunologice	176
G. Leziunile imunologice secundare	178
H. Model de clasificare a leziunilor imunologice	179

V.

Deficitele imune	182
A. Particularitățile clinice-biologice ale bolilor și sindroamelor de deficit imun	186
1. Boala prin lipsă de anticorpi	187
2. Aplazia timică congenitală	192
3. Sindromul de deficit imun combinat T și B sever	192
B. Grupul mixt de disgamaglobulinemii ca deficit predominant în sistemul B	195
C. Alte deficite selective de imunoglobuline	200
D. Hipogamaglobulinemia dobândită primară la adult	200
E. Imunodeficiențele secundare	203
F. Defecte de apărare imună prin deficit al fagocitelor	208
G. Sinteză asupra posibilităților și perspectivelor de terapie în deficitele imune	210

VI.

Boli prin exces de reacție imună	213
A. Boli prin hipersensibilizare sau boli prin complexe imune	213
B. Purpura vasculară Schönlein-Henoch	220
C. Cardita reumatică poststreptococică	223
D. Mecanisme imunopatologice în bolile de rinichi	228
1. Glomerulonefrita acută prin CI	229
2. Glomerulonefrite prin anticorpi anti-MBG	231
3. Glomerulonefrita cu hipocomplementemie	233

VII.

Imunopatologia generală a bolilor autoimune	235
A. Sinteză actuală asupra patogeniei bolilor autoimune	236
B. Clasificarea bolilor autoimune	238

G. Lupusul eritematos diseminat	239
D. Poliartrita cronică evolutivă	250
1. Reacții serologice în PR	250
2. Leziuni sistemice vasculare	253
E. Periartrita nodoasă și grupul de angeite necrotizante	254
F. Sindromul Sjögren	260
G. Alte forme de colagenoze	262
H. Anemia hemolitică autoimună (AHAI)	266

VIII.

Implicații imunologice în alte bolile cronice	272
A. Tulburări și mecanisme imunopatologice în boli de ficat	272
B. Patologia imună a neuropatiilor demielinizante	277

IX.

Boli endocrine autoimune (în colab. cu <i>Ligia Simionescu</i>)	285
A. Tiroidite autoimune	288
B. Autoimunitatea suprarenalei	296
C. Autoimunitatea pancreasului	298
D. Autoimunitatea paratiroidiană	300
E. Autoimunitatea tractului genital	300
F. Autoimunitatea hipofizei	301

X.

Patologia complementului (în colab. cu <i>R. Gologan</i>)	303
A. Defecte genetice	303
B. Modificări ale sistemului complement în patologie	305

XI.

Crioglobulinemiile	307
------------------------------	-----

XII.

Imunitatea și bolile canceroase (în colab. cu <i>Mariana Goclu</i>)	311
A. Antigenele tumorale	311
B. Relații gazdă—tumoră	313
C. Imunoterapia anticanceroasă	318
Bibliografie	321
Index alfabetic	327
Contents	331
Содержание	334

Partea întâi

BIOLOGIA RĂSPUNSULUI IMUN

dr. EUG. PĂUNESCU

I

Sistemul imun

Noțiunea de *imunitate*¹⁾ se referă la reacțiile specifice ale unui organism față de un anumit *antigen*, reacții care în ansamblu au tendința de a elimina substanțele străine din respectivul organism. Procesele de *răspuns imun* sînt rezultanta capacității celulelor imunocompetente de a recunoaște substanțele străine antigenice, cu care reacționează specific fie prin *receptori* prezenți pe membranele lor de suprafață, fie prin *anticorpi* eliberați în mediu.

Principalele antigene cu care organismul vine în mod natural în contact sînt microorganismele și produsele lor de metabolism. Infecția microbiană declanșează în organismele vertebrate reacții tipice de răspuns imun, care inițial limitează infecția, apoi mijlocesc eliminarea ei. Organismele care au trecut printr-o astfel de infecție microbiană, de regulă devin rezistente la o nouă infecție *cu aceeași germeni*. Imunitatea instaurată ca urmare a primei infecții evidențiază: (a) *specificitatea* proceselor imune, deoarece organismul devine rezistent strict față de un nou contact cu aceleași microorganisme; (b) capacitatea de *memorie imunologică*, care reflectă proprietatea organismului de a reacționa rapid și intens la un nou contact cu antigenul specific.

Contribuția esențială a proceselor imune la apărarea organismului contra infecțiilor microbiene a făcut ca, inițial, imunologia să se dezvolte ca o disciplină al cărui obiect de studiu îl constituia rezistența contra bacteriilor. În această primă perioadă, principalele rezultate au fost obținute în domeniul vaccinărilor, actul de naștere al imunologiei fiind semnat, în 1798, de către Edward Jenner care demonstra posibilitatea vaccinării bovideelor contra virusului variolei. Practic însă, abia în 1880, odată cu realizarea atenuării bacilului holerici aviar de către Louis Pasteur, se precizează caracteristica principală a vaccinurilor, atenuarea virulenței agentului patogen, principiu pe care, în 1932, Gaston Ramon îl extinde la toxinele bacteriene, prin realizarea imunizării cu anatoxine.

În paralel, odată cu descoperirea reacțiilor de aglutinare²⁾ sau precipitare³⁾ și a complementului⁴⁾, metodele serologice și rolul anticorpilor în imunitate au fost larg dezvoltate. Ele au condus de asemenea la inițierea studiilor de *imunochimie*, care au permis precizarea corelațiilor dintre struc-

1) De la latinescul „*immunis*”: scăpat de, liberat.

2) 1896, Max Gruber și Herbert Durham.

3) 1897, Rudolf Kraus.

4) 1898, Jules Bordet.

tură și antigenicitate (Karl Landsteiner), cunoașterea cineticii reacțiilor antigen — anticorp (Michael Heidelberger) și evidențierea structurii chimice a moleculei de anticorp (Elvin Kabat, Rodney Porter, Gerald Edelman). Aceste studii au arătat că anticorpii sînt imunoglobuline care pot reacționa cu antigenele prin situsuri de combinare cu structură complementară celei posedată de molecula de antigen.

Reacțiile imune nu sînt limitate la răspunsul față de antigenele microbiene, nu sînt mediate numai prin anticorpi și nu au întotdeauna efecte favorabile, cum este cel de inducere a rezistenței la infecția bacteriană. Astfel, reacțiile tuberculinice (Robert Koch, 1890), cele de șoc anafilactic (Charles Richet, 1902), ca și boala serului (Clemens Von Pirquet, 1905) au la bază procese de răspuns imun la antigene de variate origini și cu efecte dăunătoare organismului. Efecte nocive au și răspunsurile imune exagerate (boli imunoproliferative: limfosarcoame, leucemia limfoidă, macroglobulinemia Waldenström, plasmocitoamele etc.), ca și deficiențele în răspunsul imun (sindroamele timice Di George și Nezelof, cel plasmocitar agammaglobulinemic Bruton etc.). Ca rezultat al deficitului de reglare imună au fost descrise și o serie de boli prin autoimunizare, prin complexe imune etc. S-a recunoscut astfel existența unei veritabile *patologii imune*.

În alergia tuberculinică, o reacție tipică de „hipersensibilitate întârziată”, mecanismele de producere nu implică participarea anticorpilor, ci numai a limfocitelor. Așa cum au demonstrat Chase și Landsteiner, transferul acestei hipersensibilități de tip întârziat se poate face la organisme normale prin intermediul limfocitelor, în absența anticorpilor. A apărut astfel noțiunea de *imunitate mediată celular*, care — în opoziție cu *imunitatea umorală* — este independentă de anticorpi. Importanța particulară a limfocitelor ca celule imunocompetente a fost reliefată după 1959, cînd James Gowans a arătat că unui organism iradiat i se poate restabili capacitatea de răspuns imun și memoria imunologică prin transfer de limfocite de la un animal normal. La puțin timp după aceasta, Jacques Miller demonstrează rolul timusului în imunologia celulară, iar R.A. Good pe cel al bursei lui Fabricius; concomitent, grupurile de cercetători coordonate de G. Nossal în Australia și J. Humphrey și N.A. Mitchison în Anglia demonstrează existența a două categorii de limfocite imunologic reactive — T și B — care corespund, ca origine și loc de maturare, timusului și echivalentului bursal la mamifere, măduva osoasă. Aceste descoperiri stau la baza actualei dezvoltări a cunoștințelor despre *sistemul imun* care — conform unei exprimări sintetice sugestive recente (Eisen, 1976) — conține un univers dublu: cel al moleculelor de anticorpi și cel al receptorilor de suprafață limfocitari.

A. Conceptul de sistem imun

Pătrunderea în organism a unui antigen nu este urmată de eliminarea sa renală sau prin bilă, fecale etc. Folosind metode de marcarea adecvate, se poate observa la nivelul diverselor organe (splină, ganglioni limfatici, ficat etc.) reținerea antigenului în organism timp de mai multe săptămîni după pătrundere. Ulterior, la un nou contact cu același antigen, la nivelul

acelorași organe care au realizat reținerea antigenului, au loc o serie de reacții specifice, rapide și intense, constituind *răspunsul imun*. Acest comportament special al organismelor vertebrate față de materialele străine implică existența unui *sistem reactiv imunitar*, răspândit în întregul organism, și care este capabil să realizeze recunoașterea și reținerea antigenului, urmate de răspunsul specific la un nou contact cu antigenul (Păunescu, 1975).

Orice prezentare, chiar sumară și foarte generală a proceselor de răspuns imun, trebuie să facă referire la baza morfofuncțională a sistemului imun: *sistemul limfocitar*, cu corolarul său constant, *sistemul mononuclear macrofagic*. Asupra originii și dezvoltării filo-ontogenetice a acestor sisteme este de asemenea util să se facă mențiune, întrucât sistemul limfocitar, apărut pe scara filogenetică la vertebrate, este capabil să completeze la un nivel mai fin capacitatea de eliminare a non-selfului de către sistemul fagocitar singular. Membrana celulară, la vertebrate și, în mod particular, la mamifere, poartă un număr mare de receptori pentru molecule complementare, implicați în variatele semnale intercelulare. Acești receptori, expresie a unui metabolism celular mai complex decât cel de la nivelul celulelor nevertebratelor, asigură un potențial mult crescut de recunoaștere și discriminare a substanțelor străine. Multiplicarea și diversificarea receptorilor de suprafață și dezvoltarea unui sistem celular specializat — sistemul limfocitar — care poartă asemenea receptori și realizează recunoașterea și discriminarea antigenelor, asigură organismelor superioare o capacitate mult mai eficientă de detectare și eliminare nu numai a agenților patogeni externi, ci și a celulelor anormale (tumorale, de transplantare etc.) ce apar în organism.

Faptul că apariția sistemului imun este rezultatul unui lung șir de procese evolutive care s-au desfășurat de-a lungul a numeroase etape filogenetice, precum și faptul că extraordinara diversitate a anticorpilor și receptorilor limfocitari de suprafață reprezintă expresia a numeroase mutații genomice și somatice, au condus la abordarea unui număr din ce în ce mai mare de aspecte genetice ale proceselor imune, creîndu-se o ramură specială a imunologiei, *imunogenetica*.

Reacția imunitară față de un antigen pătruns în organism este inițiată de o triadă de celule: macrofagul, limfocitul T și limfocitul B; acestea recunosc antigenul, îl fixează și îl procesionează, rezultanta fiind stimularea, diferențierea și proliferarea de clone de celule sensibilizate, care sînt fie din linia B, celule formatoare de anticorpi specifici (plasmocite), fie limfocite T sensibile la antigen. Anticorpii în imunitatea umorală și limfocitele T sensibilizate în imunitatea celulară sînt elementele efectoare, capabile să reacționeze specific cu antigenele.

Din reacția anticorpilor cu antigenul specific rezultă complexe antigen — anticorp, în care antigenul este neutralizat. Asemenea complexe sînt ușor fagocitate și catabolizate, asigurîndu-se degradarea și eliminarea din organism a antigenelor. Uneori însă, datorită unor calități particulare ale moleculei de anticorp, complexe imune pot declanșa alte tipuri de reacții, ca rezultat al precipitării lor în vasele mici (reacții de tip Arthus) sau ca rezultat al fixării pe celule și lizării acestora. În majoritatea acestor cazuri, reacțiile antigen — anticorp duc la eliberarea de mediatori farmacodinamici (de tipul histaminei), care declanșează procese cu răsunet gene-

ral, în întregul organism (vasodilatare periferică, colaps cardiac etc.). Alteori, complexul antigen — anticorp poate fi recunoscut ca „non-self” de către organism, dînd naștere la anticorpi anti-imunoglobulinici, veritabili autoanticorpi care pot declanșa procese de autoimunitate.

Din reacția cu antigenul a celulelor T sensibilizate rezultă de obicei distrugerea antigenului, care în cazul imunității mediată celular este adesea o celulă „străină” (tumorală, de transplantare, infectată viral etc.). La contactul cu antigenul, limfocitul sensibilizat liberează mediatori solubili — limfokine — care au proprietăți farmacologice particulare: pot induce mitoză și sensibilizare limfocitară, pot activa macrofagele, pot inhiba migrația leucocitară etc. Asemenea mediatori limfocitari pot dezvolta reacții de hipersensibilitate de tip tardiv.

Reacțiile de răspuns imun sînt controlate genetic: ele sînt de asemenea reglate prin clasele de anticorpi (IgM, IgG), prin capacitatea macrofagului de a recunoaște și procesiona antigenul și prin potențialul ajutător al limfocitului T specializat. Există de asemenea o clasă specializată de limfocite T, supresoare, care contribuie nemijlocit la reglarea răspunsului imun.

Capacitatea de răspuns imun poate fi „paralizată” în anumite condiții. Asemenea „paralizii imunologice” se constată fiziologic (la făt și nou-născut) sau ca urmare a unei depresii a imunocompetenței, obținută: fie prin iradiere sau administrare de *agenți imunosupresori* (antimetaboliți, agenți alkilanți, metilhidrazină, ser antilimfocitar etc.), fie prin doze mari de antigen. În acest din urmă caz, starea de „paralizie” imunologică este specifică pentru antigenul administrat în doze mari (definit ca *tolerogen*); dacă în locul acestuia se administrează în doze mici un alt antigen (*imunogen*), atunci se dezvoltă un răspuns imun față de acesta din urmă. Fenomenul este cunoscut sub numele de *toleranță imunologică* și este expresia unei inhibiții specifice, la nivel central, a capacității de răspuns imun față de un antigen, după un prealabil contact cu același antigen.

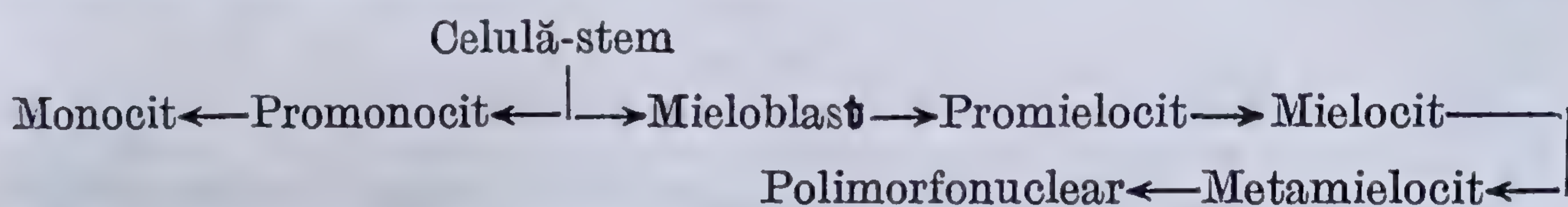
Studiile acumulate în ultimii 15 ani au condus la fundamentarea concepției actuale după care procesele imunitare se dezvoltă și se manifestă la nivelul a două sisteme morfofuncționale distincte — cel monocitar macrofagic și cel limfoid — care, în ciuda diferențierii lor avansate, au totuși o origine comună, o distribuție similară în organism și activități desfășurate într-o interdependență continuă.

1 Sistemul mononuclear fagocitar

Fagocitele — ca „microfage” și „macrofage” — au fost pentru prima oară studiate în detaliu de către Metchnikoff, care demonstrează rolul lor important în rezistența organismului la infecții: fagocitele ingeră, omoară și digeră cele mai multe microorganisme pătrunse în organismele superioare. Studiile inițiale ale lui Metchnikoff au arătat că infecțiile se pot dezvolta atunci cînd microorganismul invadant fie rezistă la înglobarea sa în fagocit, fie este capabil să supraviețuiască în citoplasma acestuia. La organismul imunizat, fagocitele — și în particular *macrofagele* — devin capabile să distrugă și germenii inițial rezistenți la procesele fagocitare.

Cercetările lui Metchnikoff au scos în evidență o corelație strînsă între macrofagele prezente în splină, ganglioni limfatici și măduva osoasă, pe de o parte, și cele din țesutul conjunctiv, pe de altă parte. Se ajunge astfel, pentru prima oară, la recunoașterea caracterului sistemic al funcției fagocitare, celulele componente fiind înglobate în termenul de „sistem macrofagic”.

Fagocitele își au originea în măduva osoasă, așa cum au demonstrat studiile de citokinetică efectuate la animale cu inflamație cronică, iradiate letal și apoi supuse transplantului de măduvă osoasă, folosind markeri izotopici, antigenici și cromosomali. Capacitatea fagocitară nu este expresia activării unor celule locale, ci rezultatul solicitării prin factori locali a unei celule eliberată de măduva osoasă. În pulpa roșie medular-osoasă, dintr-o celulă multipotențială (celulă-stem), se diferențiază pe de o parte promonocite (care dau naștere monocitelor), pe de altă parte mieloblaști (care în final dau naștere polimorfonuclearelor):



Monocitele sînt preluate de sînge și vehiculate în întregul organism, în așa fel că — la nivelul organului care are condiții create pentru fagocitare — monocitul sanguin trece în țesutul respectiv și devine apt pentru fagocitoză (*macrofag*). Originea medular-osoasă și filiația descrisă au fost bine elucidate pentru histiocitele țesutului conjunctiv, pentru celulele Kupffer hepatice, pentru macrofagele alveolare, pentru macrofagele libere și cele fixate din ganglionii limfatici, splină, cavitățile seroase, sistemul nervos și țesutul osos (Van Furth și colab., 1972).

În culturi celulare de măduvă osoasă, stimulate printr-un factor seric produs în stările inflamatorii, s-au evidențiat treptele de diferențiere mai sus menționate, din celula stem către monocit sau către polimorfonuclear (Van Furth, 1970).

Pe baza acestor studii și ținînd seama de originea comună a macrofagelor din diferitele organe, o comisie de experți OMS au propus cuprinderea tuturor acestor celule într-un grup morfofuncțional unic, *sistemul mononuclear fagocitar* (Van Furth și colab., 1972).

Spre deosebire de polimorfonucleare, care sînt rapid scoase din funcție după diapedeză în țesuturi și procesionarea corpurilor străini care le-au solicitat, monocitele persistă mult timp în țesuturi. Semiviața macrofagelor a fost în detaliu studiată la șoarece: ea este de 20—40 zile pentru macrofagele peritoneale, de 50 zile pentru cele alveolare și de 60 zile pentru celulele Küpffer. La iepure, s-a putut urmări trecerea monocitului sanguin, prin diapedeză, în țesutul conjunctiv, transformarea lui în macrofag și persistența sa sub această formă timp de 140 de zile.

Morfologia fagocitului mononuclear depinde într-o mare măsură de organul sau țesutul în care se fixează. Indiferent de aspectul morfologic însă, o serie de caractere funcționale sînt comune tuturor macrofagelor: (a) capacitatea de a recunoaște substanțe străine („non-self”) organismului, de a le fixa la suprafață, de a le digera; (b) capacitatea de a adera la

suprafețe solide (atolă, nylon, fibre de bumbac etc.); (c) proprietatea de a fixa anticorpi citofili, prin intermediul receptorilor pentru fragmentul Fc al unor molecule de Ig (v. cap. II, E); (d) posibilitatea de a coopera cu limfocitele T și B în procesele imune, de a fi „activate” sub acțiunea unor limfokine, de a fagocita complexe antigen — anticorp, a fixa complementul, de a sintetiza anumite componente ale complementului etc. (v. cap. II, O).

Aceste caractere permit gruparea tuturor celulelor macrofage într-un sistem funcțional bine definit. Aceleași caractere comune duc la excluderea din sistemul mononuclear fagocitar a altor celule cu capacități fagocitare relative, dar lipsite de proprietățile de a fixa și purta imunoglobuline și complement, de a exprima hipersensibilitatea întârziată, de a fi efectori în imunitatea antitumorală etc.: fibroblaștii, celulele reticulare, o serie de celule endoteliale. Dealtfel, pentru acestea din urmă, nici originea nu este comună cu cea a macrofagelor propriu-zise (v. cap. I, D).

2. Sistemul limfoid

În ansamblu, sistemul limfoid este constituit din organe limfoide centrale (măduva osoasă și timus, la mamifere) și periferice (splina, ganglionii limfatici, amigdalele și țesutul limfoid al tractului digestiv, ficatul). Țesutul limfoid are însă o repartizare generală, fiind prezent în diferite alte organe sub formă de puncte limfoide, foliculi limfatici simpli sau aglomerați, plăci limfoide etc. Asemenea structuri limfoide se găsesc normal distribuite în țesutul conjunctiv lax al diverselor organe, în corionul submucoaselor etc., și au o frecvență deosebită de-a lungul tractului digestiv, începând cu orificiul bucofaringian (unde realizează așa-numitul „inel limfatic al lui Waldeyer”) (Păunescu, 1975).

Țesutul limfoid este populat cu limfocite de talie mare, mică sau intermediară. Limfocitele mici se găsesc în proporție de 86—91 % din masa totală limfocitară sanguină și constituie populația limfocitară imunologic activă, conținând atât limfocite B, cât și T.

Sub aspect imunologic, limfocitele T și B posedă o serie de caractere funcționale comune: (a) sînt inactive în absența antigenului; (b) posedă pe suprafața membranei lor celulare receptori pentru antigene; (c) sînt radiosensibile; (d) după activare prin antigen, ambele intră rapid în cicluri mitotice repetate, care duc la apariția de clone de celule identice și sensibile la antigen; (e) preexpunerea la antigen poate altera răspunsul celulelor T și B la restimularea cu același antigen, și anume: fie că populația limfocitară respectivă capătă proprietatea de a răspunde mai rapid la antigen (stare de *memorie imunologică pozitivă*), fie că devine mai slab reactivă (stare de *memorie imunologică negativă*), rezultînd o parțială sau completă *toleranță imunologică*; (f) atât în populațiile T, cât și în cele B, celulele individuale sînt eterogene în ceea ce privește specificitatea receptorilor lor la suprafață (Păunescu, 1975).

Ca și pentru macrofage, originea celulelor limfoide este măduva osoasă, unde o celulă-stem multipotențială poate evolua și diferenția către limfocit. Această diferențiere poate începe în măduva osoasă, dar ea se continuă și se desăvîrșește, extramedular, în alte organe, ca timusul,

tesutul limfoid al tractului intestinal, splină, ganglioni limfatici etc. În funcție de anumiți factori locali („hormoni” limfoido-diferențiatori), celula-stem diferențiază către una din cele două linii principale limfocitare: *limfocitele T*, diferențiate în timus (v. cap. II, A), și *limfocitele B*, diferențiate direct în măduva osoasă și maturate extramedular (v. cap. II, B.).

Studii privind sistemul limfoid, realizate comparativ la animale normale și la animale timectomizate, ca și studiile asupra modificărilor morfologice ce însoțesc imunitatea mediată celular (v. cap. III, C), și imunitatea umorală (v. cap. III, A) au demonstrat că organele periferice posedă, în structura lor, arii timus-dependente și timus-independente. *Zonele timus-dependente* includ ariile paracorticeale din ganglionii limfatici (v. cap. III, C), mantaua limfoidă periarterială din pulpa albă splenică și ariile inter- și suprafoliculare din plăcile Peyer. *Zonele timus-independente* cuprind foliculii cortexului extern al ganglionilor limfatici și al plăcilor Peyer, ca și foliculii limfatici ai ariilor periferice din pulpa albă splenică. În alte zone, cum sînt regiunile marginale ale pulpei roșii splenice și medulara ganglionilor limfatici, prezența limfocitelor B este dominantă, însă are loc și o intensă circulație de celule T și B, astfel că aceste teritorii sînt considerate „mixte”, atît dependente, cît și independente de timus.

Această remarcabilă afinitate diferențiată a limfocitelor T și B pentru anumite zone din organele limfoide periferice (proprietate denumită „*ecotaxie*”) (De Sousa, 1973) nu este încă bine explicată. Prin inocularea la organisme singeneice de limfocite radiomarcate, s-a observat că limfocitele din canalul toracic, ca și cele timice circulante, migrează preferențial către zonele timus-dependente. Celulele splenice, care cuprind atît celule T, cît și B, prezintă afinități corespunzătoare, fie pentru ariile timus-dependente, fie pentru cele timus-independente. Limfocitele din ganglionii limfatici migrează dominant, dar nu în totalitate, în ariile timus-dependente; limfocitele din măduva osoasă migrează în schimb în zonele timus-independente (iar celulele medulare nediferențiate, ca și cele mieloide, migrează înapoi în măduva osoasă) (De Sousa, 1973).

La fenomenul de *ecotaxie* pare să contribuie un număr mare de mecanisme; dintre acestea, intervenția receptorilor de membrană pare să dețină un rol important, deoarece afinitatea specială a acestor receptori poate explica aderența selectivă a celulelor B, timus-independente, pentru anumite zone, care nu pot reține în schimb celulele T, lipsite de receptori imunoglobulinici și deci mult mai mobile. În acest sens pledează și faptul că distrugerea receptorilor de suprafață (prin tratare cu neuraminidază sau tripsină) împiedică migrarea normală a limfocitelor; ulterior, prin reincubare la 37°C, limfocitele pot sintetiza noi receptori de suprafață, ceea ce face ca inocularea lor la organisme singeneice să asigure migrarea și localizarea normală. Printre receptorii de suprafață care contribuie la procesul de ecotaxie a limfocitului B sînt și cei pentru componentul 3 al complementului (C3); acesta permite o agregare a celulelor B în foliculi. Fenomenul de ecotaxie contribuie deci la organizarea sistemului limfoid periferic.

B. Dezvoltarea filogenetică și ontogenetică a sistemului imun

Capacitatea de răspuns imun a unui organism este nemijlocit legată de coexistența a două tipuri de celule, fagocitele și limfocitele. Sub aspect filogenetic, cele două tipuri de celule se dezvoltă în etape diferite: în timp ce funcția fagocitară apare încă de la unicelulare, țesutul limfoid se diferențiază mult mai târziu, la vertebrate.

La unicelulare și la metazoarele inferioare, fagocitoza este o funcție esențial digestivă, pentru ca ulterior, la nevertebratele mai evoluate, funcția digestivă să se separe de cea fagocitară. Aceasta din urmă persistă la organismele superioare, diferențiindu-se și specializându-se foarte mult. Ea devine calitatea unor celule bine definite — microfage și macrofage — care intervin pentru degradarea și eliminarea materialului nepropriu organismului, pătruns din afară (bacterii, virusuri etc.) sau rezultat din procesele interne de degradare (celule uzate, detritusuri etc.). La vertebratele superioare, fagocitarea materialului străin are loc cu mare eficiență datorită atât participării la acest proces a opsoninelor, anticorpi specializați, cât și a „activării” fagocitelor prin mediatorii limfocitari.

Apariția sistemului limfoid vine să completeze, să asigure o mai mare finețe proceselor de recunoaștere, de distrugere și de eliminare a agenților străini prin intermediul macrofagelor (Fischer, 1976). Datorită apariției sistemului limfoid, imunitatea la vertebrate nu mai este dominant specifică de specie (ca la nevertebrate), ci devine individuală; totodată, organismele devin capabile să diferențieze și să memorizeze informația antigenică și să răspundă la stimulul antigenic prin sinteză de imunoglobuline — anticorpi și de celule sensibilizate efectoare (Păunescu, 1975).

Sistemul limfoid apare pe scara filogenetică la vertebrate. Există unele aspecte funcționale legate de sistemul limfoid — cum sînt recunoașterea alogenică și eliminarea alogrefelor — care se întîlnesc și la unele nevertebrate diploblastice primitive. În general însă, așa cum atestă studiile de imunitate comparată privind, spre exemplu, memoria imunologică specifică, specificitatea răspunsului imun și caracterele de ansamblu ale sistemului imun sînt asociate cu prezența celulelor de tip limfoid.

Astfel, spre exemplu, la prevertebratele de tipul ciclostomienilor (*Eptatretus stoutii*), care sînt lipsite de celule limfoide, nu este prezentă capacitatea de a dezvolta hipersensibilitate la BOG, de a diferenția alogrefele de alogrefe și nici de a elabora anticorpi ca urmare a stimulului antigenic. Printre ciclostomieni, o excepție interesantă o constituie *Petrozomon marinus*, care este capabil să producă anticorpi, să rejecteze alogrefe și să dezvolte hipersensibilitate întârziată; la această specie a fost identificat și un sistem limfoid rudimentar: o protosplină, un țesut specializat de tipul măduvei osoase și limfociti circulanți.

Peștii holosteenii, elasmobranhiații și teleosteenii prezintă atât țesut limfoid, cât și capacitatea de a dezvolta toate tipurile de răspuns imun în care nu intervine sistemul complement. Anticorpii circulanți sînt de tip 19S, care — mai timpurii decît cei 7S (IgG) — au și o specificitate mai limitată. Sistemul complement este absent la holosteenii și elasmobran-

hiați; apare însă la teleosteenii, organisme mai avansate pe scara animală.

Batracienii și reptilele prezintă un țesut limfoid bine dezvoltat, cu formațiuni limfoide asemănătoare timusului, splinei și ganglionilor limfatici. Aceste organisme au capacitatea de a produce atât anticorpi IgM (19S), cât și IgG (7S), elimină alogrefele și manifestă memorie imunologică. Pentru prima oară pe scara filogenetică la reptile apar lanțuri L κ și λ (Păunescu, 1975).

La păsări și mamifere, sistemul imun este complet dezvoltat. Limfocitele la aceste organisme grupează populații distincte — T și B — cu organe specializate pentru maturare (timusul și echivalentul bursal), cu localizări diferențiate în organele limfoide periferice. Cele două populații limfocitare se disting morfofuncțional: imunofluorescența detectează molecule de Ig numai la suprafața celulelor B, în timp ce celulele T prezintă markeri Thy I specifici de suprafață, răspund proliferativ în culturi limfocitare amestecate (MLC) și la anumiți mitogeni (PHA, Con A); limfocitele B răspund proliferativ sau prin sinteză de Ig la stimulul cu mitogeni timus-independentenți (lipopolizaharidul sau endotoxina O, sulfat de dextran, flagelina). Fiecare populație T sau B cuprinde mai multe subpopulații, identificabile prin markeri de suprafață (Lyt, 1, 2, 3 pentru celula T, Lyt 4 sau anumite izotipuri de Ig pentru celula B, la șoarece) (v. cap. II, A).

Clasele de Ig — anticorpi sînt mai diversificate la mamifere decît la păsări, ultimele fiind lipsite de IgD și IgE. IgA apare prima oară la păsări.

Evoluția moleculelor de Ig prezintă filogenetic un interes particular, deoarece — prin studiile care au relevat omologii de secvență a aminoacizilor în structura moleculelor de Ig de origini foarte variate — s-a putut formula ipoteza existenței unei gene primordiale din care s-au diversificat ulterior numeroase molecule de Ig, ca urmare a unor duplicări genice seriale (v. cap. II, E).

Din studiile de imunitate comparată și din cele efectuate pe indivizi poliploizi induși artificial (Du Pasquier, 1976) au rezultat o serie de precizări privind apariția și dezvoltarea diferitelor componente ale sistemului imun:

1) Moleculele de IgM apar, pe scara filogenetică, la o foarte primitivă clasă de vertebrate, *Agnatha*, sub formă de lanțuri μ , fiind lipsite de lanțuri L și de legături disulfurice între lanțuri. La peștii *Chondrichthyes* și *Actinopterygi*, în sângele circulant se găsesc unități monomere de IgM, în timp ce unii actinopterigieni posedă molecule tetramere, iar *Xenopus* are hexameri; *Chondrichthyes*, *Dipnoi*, majoritatea amfibienilor, *Reptilia* și *Aves* au molecule de IgM pentamere, ca și mamiferele. Reptilele sînt primele vertebrate ce conțin două tipuri distincte (κ și λ) de lanțuri L.

2) Moleculele de IgG apar, sub o formă primitivă, la sarcopterigieni, care conțin molecule de Ig formate dintr-un lanț tipic L și un lanț H cu G.M. = 38 000, denumit „nu”; molecula întreagă este denumită IgN și mai este prezentă la reptile, păsări și unele mamifere. La broască, molecula de Ig 7S este lipsită de ramuri la lanțul H (G.M. = 64 000), care este diferit de lanțurile „nu” și γ , fiind mai apropiat de lanțurile α și δ . Un lanț H similar a fost identificat și la păsări, dar compoziția sa în ami-

noacizi se apropie de cea a lanțului γ . Lanțul γ (G.M. = 50 000) se observă la reptilele terapside și la mamiferele euteriene, proteriene și metateriene.

3) Diferențierea celulelor T, caracterizată prin participarea la respingerea grefelor și răspuns proliferativ la PHA, pare să apară la *Protochordata* și ele sînt evidențiabile la ciclostomieni, chiar în absența timusului. Aceste limfocite T primitive sînt însă capabile să producă și anticorpi, ceea ce semnifică o lipsă de specializare reală. Dealtfel, o situație similară se observă și la alte nevertebrate, elasmobranhiatele, care posedă timus și splină, dar prezintă plasmocite și în timus.

Specializarea efectivă a limfocitelor se observă abia la teleosteeni (păstrăv), unde celulele timice răspund exclusiv la Con A și PHA, limfocitele renale numai la endotoxină, iar cele splenice la ambele tipuri de mitogeni. Timectomia neonatală duce la incapacitatea de a respinge alogrefele. La aceste organisme s-a observat efect de purtător la răspunsul anticorp față de haptene, ceea ce demonstrează existența unei cooperări T — B. Totuși, la păstrăv, toate tipurile de limfocite reacționează pozitiv la seruri anti-Ig fluorescente, ceea ce demonstrează — la acest nivel al filogenezei — o distincție T — B însă incompletă.

La amfibienii adulți însă, are loc și diferențierea receptorilor de suprafață T — B, în sensul că serul imun anti-Ig fluorescent reacționează numai cu limfocitele netimice (timocitele larvelor de broască, în schimb, fixează serul anti-Ig în proporție de 90 %).

Evoluția ontogenetică a elementelor sistemului imun repetă principalele momente ale dezvoltării filogenetice. În dezvoltarea oricărui embrion există o fază inițială de imaturitate imunologică, concretizată prin incapacitatea de a răspunde specific la antigen, și care corespunde fazelor în care țesutul limfoid încă nu s-a dezvoltat sau nu s-a maturizat.

În evoluția ontogenetică a sistemului imun, o etapă decisivă o constituie dezvoltarea măduvei osoase și a timusului. Potențialul imunologic este fixat în celulele-stem, nediferențiate, care apar în primele insule de medulară osoasă ale embrionului. Asemenea celule-stem multipotențiale, ajunse la nivelul nucleului timic, suferă o stimulare specifică, ce are drept urmare diferențierea timocitelor, precursorii limfocitelor T; ulterior, aceste celule timice părăsesc timusul, intră în circulația generală și — la nivelul ariilor timo-dependente din organele limfoide periferice — își desăvîrșesc maturarea și devin apte să reacționeze la stimulul antigenic, în cooperare cu macrofagele și celulele B („bursale”) (v. cap. II, A).

O secvență asemănătoare se poate observa în cazul limfocitelor B. La mamifere, acestea se diferențiază din celule-stem direct în măduva osoasă, de unde sînt trecute în circulație și în organele limfatice periferice; aici, la nivelul ariilor timus-independente, aceste celule sînt reținute și fixate, maturîndu-se sub influența factorilor locali (v. cap. II, B).

Dezvoltarea organelor limfoide are loc concomitent cu popularea lor cu limfocite B și T.

Perioada dezvoltării limfoide la mamifere se termină de obicei la naștere sau în perioada imediat următoare, și corespunde intervalului de inactivitate imunologică, însoțită de posibilitatea instalării *toleranței imunologice* de lungă durată față de antigenele cu care embrionul a venit în contact.

C. Sistemul imun ca sistem funcțional integrat

Linfocitele și macrofagele participă nemijlocit la reacțiile de recunoaștere și răspuns la antigen. Stadiul actual al cercetărilor în acest domeniu permite explicarea unui număr remarcabil de mecanisme și procese imune. Acesta este rezultatul unui efort comun al imunobiologilor, imunochimiștilor, imunopatologilor și imunogeneticienilor, care au izbutit disecarea, la nivel celular și molecular, a implicațiilor interacțiunilor dintre subpopulațiile de limfocite.

Interacțiunile limfocitare implică și recunoașterea specifică a unui limfocit de către altul, iar asemenea „recunoașteri” pot fi mediate de receptori de suprafață similari cu cei care „recunosc” și reacționează cu antigenele. Diversitatea acestor receptori permite să gândim că fiecare receptor individual va putea descoperi structuri complementare pe un alt limfocit. Acesta este, în esență, postulatul de la care pleacă „teoria rețelei” descrisă de Jerne (1976) și care consideră sistemul imun ca o rețea integrată de interacțiuni limfocitare. Teoria rețelei este o generalizare a „teoriei selecției clonale” (Burnet, 1959), și ambele teorii tind să realizeze integrarea datelor biochimice celulare actuale într-un nivel mai înalt, biologic. Aceste teorii caută să integreze elementele participante la răspunsul imun în concepte mai largi, care să descrie dezvoltarea, organizarea și iunționarea sistemului imun ca un întreg.

1. Teoria selecției clonale

În 1955, Niels Jerne enunță postulatul selecției naturale aplicabil la procesul de producere a anticorpilor. Conform acestei ipoteze, în cursul vieții embrionare, s-ar produce, prin diversificare, circa 10^6 tipuri diferite de molecule de anticorpi, dintre care toate cele capabile să reacționeze cu autoantigenele ar fi eliminate, rămânând după naștere numai anticorpi preformați capabili să reacționeze cu antigenele străine („non-self”). Antigenele întâlnite după naștere s-ar combina selectiv cu anticorpii preexistenți, complexe formate ar fi fagocitate, iar endocitarea Ig pe această cale ar constitui un semnal pentru sinteza de molecule Ig identice. Conform acestei teorii, memoria imunologică ar fi legată de prezența anticorpilor în ser; or, datele experimentale au indicat că memoria imunologică este localizată la nivel celular.

Burnet (1959) dezvoltă ipoteza lui Jerne, postulând localizarea celulară a proceselor anamnestice. Această teorie a „selecției clonale” în cazul imunității dobândite permite explicarea răspunsului anamnestic, creșterea afinității în cursul imunizării, existența anticorpilor „naturali” și fenomenele de toleranță imunologică.

Conform teoriei selecției clonale, fiecare limfocit din fondul de bază al acestei populații conține la suprafața membranei sale citoplasmice un receptor Ig care poate reacționa cu un anumit antigen; din asemenea reacții, limfocitul stimulat de antigenul față de care are o structură com-

plementară răspunde proliferativ și dă naștere la *clone* (familii) de *limfocite* identice, capabile să reacționeze cu același antigen și să producă anticorpi specifici față de acesta. În această reacție antigenul are rol de stimulator selectiv, iar produsul reacției (clona) asigură „memoria imunologică” pentru antigenul stimulator. Limfocitele capabile să inducă *clone* de celule formatoare de anticorpi față de autoantigene sînt „*intersise*” prin eliminarea lor în cursul perioadei fetale.

O serie numeroasă de date experimentale sînt în favoarea teoriei *selecției clonale*. Astfel, spre exemplu, în interiorul celulelor formatoare de anticorpi nu au fost puse în evidență molecule de antigen (așa cum postula Jerne și alți autori); în schimb, contactul dintre antigen și suprafața limfocitului corespunzător duce la diferențierea acestuia din urmă în celulă producătoare de anticorpi.

Structura primară a moleculei de Ig, adică secvența aminoacizilor în lanțurile polipeptidice, corespunde informației genetice conținută în DNA genomic și nu este influențată de antigen. Răspunsul imun este controlat genetic, prin gene strîns legate de cele ce codifică antigenele de transplantare (v. cap. I, E). Aceasta înseamnă că nu este posibil că se ia în considerație existența unor gene separate pentru fiecare determinant antigenic și, implicit, devine obligator să admitem diversificarea informației de bază prin mutații germinale și/sau somatice (v. cap. II, E).

În sensul diversității accentuate a receptorilor pentru antigen situați pe suprafața limfocitelor, datele experimentale — folosind metode autoradiografice, de rozetare etc. — au pus în evidență faptul că 1—2 limfocite din 1 000 limfocite de la un organism neimunizat pot lega spontan un anumit antigen (albumină serică bovină sau hematii de oaie, în cazul speciei umane). După imunizare, numărul de celule ce pot lega antigenul crește mult (10^5), iar clonele astfel selectate produc anticorpi de mare afinitate pentru antigen.

Transferul pasiv de anticorpi duce la o inhibiție a stimulării limfocitelor gazdei prin antigenul specific; acest fenomen de „*feed-back*” poate fi explicat prin competiția pentru antigen dintre anticorpii transferați și receptorii antigen-sensibili ai limfocitelor gazdei.

Starea de toleranță imunologică este de asemenea explicabilă în cadrul teoriei selecției clonale printr-o blocare a răspunsului clonal la antigen ca urmare fie a reducerii numărului de celule imunocompetente (iradiere, tratament imunodepresiv etc.), fie a neutralizării capacității de răspuns a limfocitelor (imunotoleranță prin doze mari de antigen).

Există însă și unele date experimentale care sînt *împotriva teoriei selecției clonale*. Acesta este cazul, spre exemplu, al experiențelor care au arătat, cel puțin la șoarece, existența unui mic procent de limfocite care pot produce, simultan, anticorpi specifici pentru două antigene distincte. Această constatare contravine regulei de bază a teoriei selecției clonale, care presupune „o celulă, un tip de anticorp”. În același sens trebuie considerată și constatarea lui Cunningham care — prin tehnica diluțiilor de celule — observă o anumită eterogenitate a specificității anticorpilor produși de celulele unei clone unice de plasmocite.

De asemenea, observația lui Avrameas că un același plasmocit poate produce simultan atît Ig anticorp, cît și molecule de Ig fără specificitate pentru antigen, contravine principiilor de bază ale teoriei lui Burnet.

În sfârșit, experiențele de reasociere a lanțurilor L și H, disociate în prealabil din molecule IgG distincte (Bach, 1978) au demonstrat că există un grad marcat de reasociere preferențială dependent de structura primară a regiunilor V și nu de originea lanțurilor L și H. Această constatare presupune că lanțurile H și L au făcut obiectul unei preselecții și, dacă admitem — conform teoriei selecției clonale — că o astfel de preselecție este independentă de antigen, atunci vom presupune că limfocitele sînt multipotențiale în momentul selectării lanțurilor lor de Ig. În plus, asemenea rezultate experimentale sugerează că n gene V_H și p gene V_L nu vor putea conduce la producerea de np tipuri de anticorp, deoarece trebuie să acceptăm o selecție preferențială a asociațiilor H — L.

Dealtfel, în ansamblu, bazele genetice ale teoriei selecției clonale încă nu au fost satisfăcător elucidate (v. cap. II, E) și ele constituie încă subiecte de discuție și investigație.

2. Teoria rețelei

După cum s-a constatat, o clonă de limfocite constă din circa 10^5 celule (în diferite stadii de dezvoltare), care toate produc molecule de anticorpi ce prezintă aceleași situsuri de combinare și aceiași determinanți idiotipici (v. cap. II, E—1). Această clonă conține de asemenea și anticorpi liberi, precum și alți factori pe care celulele acestei clone îi pot secreta. Conform estimărilor teoriei selecției clonale, putem spune că sistemul imun conține 10^7 asemenea clone, care pot reacționa — față de antigenul corespunzător — prin proliferare celulară, secreție de anticorpi sau toleranță, în funcție de mecanismele de reglare ce operează la nivelul fiecărei clone.

Conform „teoriei rețelei”, elaborată relativ recent de către N.K. Jerne (1971, 1976), sistemul imun este conceput ca o rețea de circa 10^7 elemente, fiecare element corespunzînd unei clone de 10^5 celule imun angajate și care interacționează între ele prin reacții între idiotipuri și receptori idiotipici.

Conceptul elaborat de Jerne pornește de la faptul că fiecare moleculă de anticorp posedă, pe lângă situsul de combinare cu antigenul, și un determinant antigenic propriu, definit pe lanțul H, ca urmare a structurării situsului de combinare (idiotip). Față de acest determinant antigenic va trebui să se găsească în organism cel puțin un limfocit (o clonă) care să aibă pe membrana de suprafață receptori complementari, aceștia acționînd ca *anticorp anti-idiotipic*.

În ansamblu, cum fiecare clonă de limfocite va avea un idiotip comun, pentru care o altă clonă va poseda un situs de combinare specific (anticorp anti-idiotip), rezultă că sistemul imun poate fi considerat ca un ansamblu de circa 10^7 clone limfocitare care interacționează la nivelul idiotipurilor și anti-idiotipurilor ce le posedă: fiecare membru al setului de 10^7 situsuri de combinare va recunoaște cîțiva membri ai setului de 10^7 idiotipuri din același sistem imun, iar fiecare membru al setului de 10^7 idiotipuri va fi recunoscut de cîțiva membri ai setului de 10^7 situsuri de combinare (Jerne, 1976). Sistemul imun apare astfel ca o rețea de antigen și anticorpi proprii, în care antigenele străine intervin numai inciden-

tal. Sistemul imun funcționează ca o rețea de clone în interacțiune chiar în absența antigenului propriu-zis („non-self”).

Există în prezent o serie de date care sprijină teoria rețelei. Printre acestea trebuie amintit în primul rând faptul că a fost demonstrată existența de reacții ale limfocitelor atât B, cât și T la idiotipuri ale propriilor molecule de Ig (Wigzell, 1976). De asemenea, s-a relevat că administrarea (sau producerea) de anticorpi anti-idiotipici suprimă sau stimulează limfocitele T și/sau B care posedă idiotipul corespunzător. Celulele T care reacționează anti-idiotip sunt capabile să suprimă producerea de anticorpi ce poartă idiotipul corespunzător. Această capacitate supresoare a limfocitelor T cu activitate anti-idiotipică poate fi transferată la un organism normal prin limfocitele T provenite de la organismul singeneic supresat (Jerne, 1976).

Scopul mărturisit al teoriei rețelei este acela de a realiza o descriere integrată a sistemului imun. În felul acesta devine însă necesar să se concretizeze la detaliu posibilele interacțiuni dintre clonele componente ale rețelei, ceea ce ridică însă obstacole deosebit de serioase datorită numărului foarte mare și variat de componenți prezenți în fiecare clonă (subpopulații T și B, macrofage, anticorpi liberi, limfokine, monokine, componentele complementului etc.). Au fost propuse câteva modele matematice privind interacțiunile esențiale dintre elementele rețelei imune (Richter la Göttingen, Hoffman la Basel, Adam și Weiler la Konstanz) (v. Jerne, 1976), dar nici unul nu satisface încă în privința cuprinderii suficiente a complexității interacțiunilor, a prognozei sensului reacțiilor în variate situații și a posibilităților de verificare experimentală.

Rezultă însă că, dacă conceptul selecției clonale a căutat să cuprindă și să explice variatele posibilități de reacție ale sistemului imun față de antigenele „non-self”, teoria rețelei își propune să înglobeze în plus variatele interrelații dintre elementele care participă la răspunsul imun.

D. Sistemul imun și sistemul reticulo-histiocitar

După ce Metchnikoff a realizat studiul de ansamblu, morfofuncțional, al fagocitelor și a evidențiat caracterul sistemic al funcției fagocitare la organisme superioare, în 1924, Aschoff grupează împreună toate celulele care prezentau funcție fagocitară, indiferent de originea și morfologia lor. Apare astfel noțiunea de „sistem reticuloendotelial”, care — după definiția lui Aschoff — corespunde complexului de „celule mezenchimale, fixe sau mobile, răspândite în întregul organism, capabile să capteze într-o măsură mai mare sau mai mică particule coloidale injectate”.

Proprietatea de coloidopexie a devenit, pentru mulți cercetători, un fenomen identic sau strâns legat de fagocitoză (Berceanu și colab., 1967). Evaluarea capacității de a endocita particule străine se realizează prin măsurarea ratei de eliminare din sânge a particulelor de carbon sau de substanțe coloide radioactive. Această metodă, introdusă de Biozzi,

Benacerraf și Halpern (Van Furth, 1975), constă din inocularea intravenoasă a unei suspensii de particule de cărbune și prelevarea de probe de sânge la intervale regulate. Fotocolorimetrarea probelor de sânge colectate permite estimarea conținutului de cărbune în sânge și devine astfel posibil să se calculeze un indice fagocitar K :

$$K = (\log C_0 - \log C_t) \cdot \frac{1}{t}$$

unde C_0 și C_t reprezintă concentrațiile cărbunelui la diferite intervale de timp. Eliminarea cărbunelui din sânge are loc într-o rată exponențială. Indicele fagocitar K trebuie însă corectat în funcție de vârsta organismului (O = greutatea animalului), de reacțiile hepatice (H = greutatea ficatului) și ale splinei (S = greutatea splinei), care suferă modificări importante în cazul tratamentelor imunostimulante sau al unor altor afecțiuni proliferante. Indicele fagocitar corectat I devine astfel:

$$I = \sqrt[3]{K} \cdot O \cdot \frac{1}{H+S}$$

Metoda Biozzi realizează estimarea capacității de endocitare a celulelor fagocitare și permite aprecierea funcționalității *sistemului reticulo-endotelial ca unitate coloidopexică*.

Această metodă nu dă informații asupra eficienței sistemului, respectiv asupra capacității sale de a distruge materialul fagocitat. Pentru obținerea unor astfel de informații se utilizează inocularea intravenoasă de suspensii bacteriene ușor endocitabile și insensibile la factorii serici bactericizi (lizozim, factor Hirsch etc.). După administrarea acestei suspensii, se observă — ca și în cazul particulelor de cărbune — că în două ore circa 90% din bacterii dispar din ser și pot fi regăsite în splină și ficat. Din aceste organe pot fi prelevate probe și se pot urmări numărul de bacterii fagocitate, numărul de germeni viabili etc. Se obțin astfel prețioase informații asupra eventualelor modificări ale *capacității* pexice și *bactericide* a organelor respective ca urmare a imunizării generale sau specifice, a tratamentelor imunodepresoare, a instalării toleranței imunologice etc.

Între capacitatea coloidopexică și cea bactericidă a elementelor sistemului reticuloendotelial se pot evidenția diferențe importante. Astfel, tipurile de celule capabile de endocitare a particulelor inerte este mult mai mare decât cel al celulelor ce endocitează bacterii. Din prima categorie, aceea a celulelor cu potențial endocitar, fac parte și fibroblaștii, celulele reticulare și celulele endoteliale, care pot ingera particule inerte, dar nu le pot digera, fiind de altfel lipsite de potențial bactericid. Includerea acestor celule cu capacități strict endocitare printre elementele sistemului reticuloendotelial a fost promovată de către Thomas, în 1949, care considera că în conceptul de „sistem reticulohistiocitar” (termen propus încă din 1927 de către Volterra) trebuie cuprinse toate celulele care, la un moment dat, pot dobîndi o „stare histiocitară”, devenind capabile să se deplaseze și să efectueze o funcție endocitară. În felul acesta, alături de histiocitele țesutului conjunctiv, printre celulele potențial histiocitare ar trebui cuprinse și celule din mușchii striati și netezi, din măduvă, celulele Schwann, epi-

teliale etc. În perioada cît nu se află în „stare histiocitară”, aceste celule ar fi stabile, fixe. Altfel spus, histiocitul activ (sau orice celulă în „stare histiocitară”) ar proveni din histiocite fixe sau din celule reticulare, prin activare. Alături de capacitatea de endocitare, asemenea celule vor prezenta o mobilitate potențială și un turnover marcat al sintezei proteice, proces esențial pentru proliferare și creștere.

Studii mai recente, în special de ordin histochimic și de microscopie electronică, au arătat însă în cazul macrofagelor histioide tipice (alveolare, peritoneale, ganglionare) că sinteza proteică este redusă, iar capacitatea de multiplicare de asemenea (frecvența mitozei: 0,2—2,5%). O activitate mitotică deosebit de marcată prezintă în schimb promonocitele din măduva osoasă, dintre care 50 pînă la 70% sintetizează DNA (Păunescu, 1975). În plus, macrofagele propriu-zise dețin nu numai capacități endocitare marcate, ci și potențial bactericid. Ele răspund de asemenea prin procese de „activare” metabolică și creștere a eficienței bactericide ca urmare a stimulării prin limfokine (v. cap. II, A și C) și posedă pe membrana de suprafață receptori pentru fragmentul Fc al IgG și pentru complement (v. cap. II, C).

S-a ajuns astfel la concluzia că macrofagele histioide nu au o origine locală și nu reprezintă o „stare histiocitară” a unor celule mobilizate din parenchimul local. Această concluzie a fost de altfel verificată experimental, prin studii care au arătat că macrofagele, ca și microfagele, au o origine centrală, în măduva osoasă, de unde sînt eliberate ca mononucleare și, prin circulație, ajung la nivelul diferitelor organe periferice, unde sînt cantonate (v. cap. I, A—1). S-a creat astfel conceptul de „sistem mononuclear fagocitar”, care din punct de vedere imunologic constituie o entitate bine definită ca funcționalitate specifică.

O situație particulară, în conceptul inițial de sistem reticulohistiocitar reanalizat în lumina datelor actuale, o deține și limfocitul. Acesta era considerat de Rubuck (cit. de Berceanu și colab., 1967), încă în 1964, drept celula regeneratoare de elemente histioide și limfoblastice, revenind la concepția lui Maximov, care privea acest element drept o rezervă permanentă de hemocitoblaști. Astăzi se știe că limfocitul deține rolul cheie de celulă imunocompetentă, că are o origine centrală, în măduva osoasă (limfocit B) și în timus (limfocit T), că nu generează hemocitoblaști, că interacționează cu macrofagul la recunoașterea antigenelor și la „activarea” proceselor efectoare imunitare etc. (v. cap. II, A și B).

Berceanu și colab. (1967) reiau problematica legată de conceptul de sistem reticuloendotelial (SRE) în lumina datelor actuale în acea perioadă și — pe baza rezultatelor experimentale și a unei bogate cazuistici clinice (peste 800 de cazuri leucoze și reticuloze maligne) — ajung la concluzia că SRE trebuie considerat ca un sistem dinamic, în continuă transformare, la a cărui structurare contribuie două tipuri de elemente: (a) unele provenite dintr-o celulă multipotențială, centrală (prezentă la adult în măduva osoasă), care constituie sursa elementelor active din SRE (limfocite, macrofage); (b) altele, dezvoltate local, din mezenchimul inițial, și care rețin la nivelul organelor periferice elementele dezvoltate din celula multipotențială. Astăzi se cunoaște că elementele locale din structura SRE nu au numai o influență mecanică, ci și una funcțională, ele realizînd o amprentă finală în cadrul procesului de maturare a populațiilor limfoci-

tare și mononuclear fagocitare originate central și localizate în diferitele zone periferice ale sistemului reticuloendotelial.

Sub aspect imunologic, referirile diferențiate la „sistemul limfocitar” și „sistemul mononuclear fagocitar” sînt satisfăcătoare și suficient de cuprinzătoare. Sub aspect hematologic (Berceanu, 1977) și pentru numeroase aspecte de patologie clinică, utilizarea termenului de „sistem reticuloendotelial”, continuă să fie profitabilă.

E. Sistemul imun și complexul major de histocompatibilitate¹

Complexul major de histocompatibilitate (MHC⁵⁾) corespunde unei serii de gene legate care controlează atât sinteza antigenelor de histocompatibilitate, cât și un număr important de funcții imunologice, cum sînt: respingerea grefelor, răspunsul imun la antigen, interacțiunile limfocit T — limfocit B — macrofag, rezistența la anumiți agenți infecțioși, imunitatea antitumorală și sinteza unor componente ale sistemului complement⁶⁾ MHC este prezent la toate speciile superioare: peștii teleosteeni, batracieni, reptile, păsări și mamifere; la acestea din urmă, MHC prezintă o complexitate maximă (Du Pasquier, 1976). În general, la toate vertebratele și în particular la mamifere, funcțiile MHC sînt similare, deși ordinea și localizarea genelor pot varia.

Cele mai intensive studii asupra MHC au fost realizate la șoarece și la om. La amîndouă speciile, funcțiile MHC sînt de același tip; diferă însă ordinea de amplasare a genelor ce controlează aceste funcții (fig. 1).

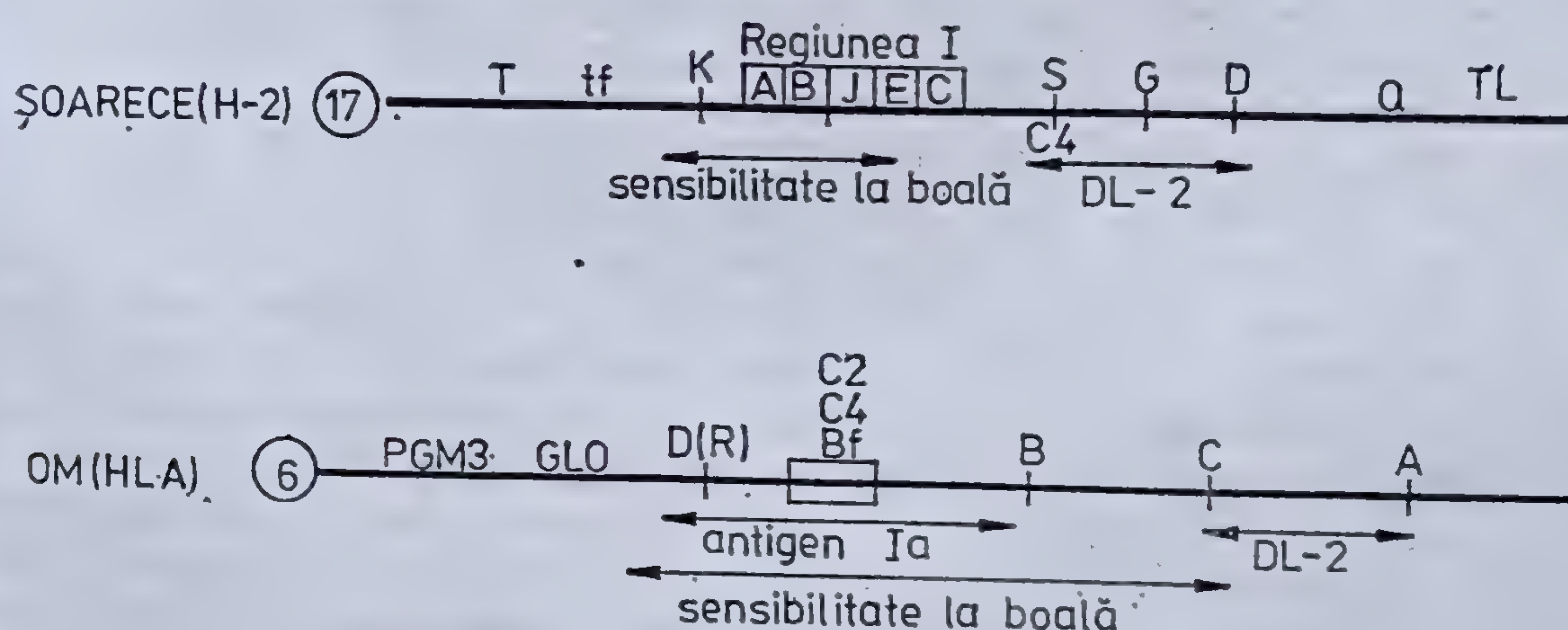


Fig. 1. — Schema localizării complexului major de histocompatibilitate la șoarece (H-2) și la om (HLA).

La șoarece, complexul de histocompatibilitate-2 (H-2) este amplasat pe cromosomul 17, la dreapta centromerului. Conține mai multe regiuni și subregiuni:

⁵⁾ MHC = major histocompatibility complex.

⁶⁾ Genele ce controlează sinteza moleculelor Ig nu sînt asociate la MHC.

a) *Regiunile H-2K și H-2D* delimitează MHC și sînt separate printr-o distanță de 0,5 centimorgan. Aceste regiuni corespund genelor *K* și *D*, care codifică antigenele celulare de suprafață definibile serologic (*antigenele DS*). Fiecare locus are alele multiple, care codifică specificități antigenice unice ale haplotipurilor specifice, precum și specificități antigenice distribuite în comun de-a lungul mai multor alele H-2 diferite.

Specificitățile antigenice determinate de genele *K* și *D* sînt glicoproteine amplasate pe membranele de suprafață, avînd G.M. = 37—47 mii daltoni și conținînd 80—90 % proteină și 10—12 % glucide (v. cap. II, A). Aceste antigene participă la definirea histocompatibilității unui organism și contribuie la declanșarea proceselor de imunitate de transplantare (v. cap. III, F).

b) *Regiunea I* este localizată între locii *K* și *D*, imediat în dreapta locusului *H-2K* (fig. 1). Regiunea este divizată în 5 subregiuni: *I-A*, *I-B*, *I-J*, *I-E* și *I-C*. Aceste subregiuni controlează: interacțiunile dintre celulele T, celulele B și macrofage; sinteza antigenelor Ia asociate regiunii *I*; răspunsul imun la diferite antigene.

c) *Regiunea S* este localizată la dreapta regiunii *I* (fig. 1) și controlează sinteza proteinelor *Ss* — *S1p*. Locusul are cel puțin două alele, *Ss^b* și *Ss¹*, care controlează nivelele înalte sau scăzute ale β -globulinelor din ser. Proteina *Ss* a fost identificată cu componenta *C4* a complementului, iar nivelele reduse de *Ss* sînt asociate cu nivelele scăzute ale complementului hemolitic total (*Cl*, *C2* și *C4*) (v. cap. II, F).

d) *Regiunea G* este localizată între *S* și *D* (fig. 1) și controlează grupele sanguine.

În vecinătatea stîngă a regiunii *K*, pe același cromosom 17, către centromer, este amplasat locusul *T*, care controlează antigenele de diferențiere, și locusul *tf*, care este o mutantă recesivă pentru schimbarea părului. La dreapta regiunii *D* (v. fig. 1) sînt amplasați locii *Q* și *TL* care codifică antigenele exprimate pe timocite și pe unele celule din ganglionii limfatici, ca și pe anumiți limfoblaști leucemici (*TL*).

La om, complexul de histocompatibilitate majoră (*HLA*)⁷⁾ este localizat pe cromosomul G și conține patru mari regiuni: *HLA-A*, *-B*, *-C* și *-D*, subdivizate în mai multe subregiuni (fig. 1).

a) *Regiunile HLA-A, HLA-B și HLA-C* codifică antigenele de histocompatibilitate definibile serologic (*antigene DS*) (v. cap. III, F). Acestea sînt glicoproteine inserate la suprafața membranei celulare a plachetelor sanguine, celulelor tisulare și reticulocitelor. Glicoproteinele sînt formate dintr-un lanț ușor (G.M. = 12 000), care este β_2 -microglobulina codificată de o genă de pe cromosomul 15, și dintr-un lanț greu (G.M. = 43 000) care poartă determinanți antigenici ce conferă specificitatea *HLA* a moleculei și care este un produs al locilor *HLA-A*, *-B* și *-C*. Specificitățile *HLA* cunoscute pînă în prezent sînt prezentate în tabelul nr. 1. Aceste antigene au fost identificate prin testul de limfocitotoxicitate în prezența complementului (de iepure) și a unui ser imun cuasimonovalent, obținut de la femei însărcinate sau de la indivizi supuși transfuziilor cu sînge total.

b) *Regiunea HLA-D* conține genele ce codifică antigenele de histocompatibilitate definibile limfocitar (*antigene LD*) (v. cap. III, A și

⁷⁾ *HLA* = Human Leukocyte Antigens.

F), în culturi de celule limfocitare amestecate (MLC). Spre deosebire de antigenele HLA-A, -B și -C, care sînt detectabile prin limfocite B și produsele acestora (anticorpii), antigenele HLA-D sînt specific detectate de limfocite T, în MLC, unde celulele T ajutătoare produc cea mai mare proporție de răspunsuri proliferative, iar limfocitele T citotoxice dezvoltă reacții de distrugere și liză (v. cap. III, C).

Tabelul nr. 1

Antigenele HLA definibile serologic (antigenele DS) codificate de locii HLA-A, -B și -C

Locusul A	Locusul B	Locusul C *)
A1, A2, A3, A9, A10, A11, A28, Aw19, Aw36, Aw43	B5, B7, B8, B12, B13, B14, B15, Bw16, B17, B18, Bw21, Bw22, B27, Bw35, B37, B40, Bw41, Bw42, Bw46, Bw47, Bw48, Bw53, Bw54,	Cw1, Cw2, Cw3, Cw4, Cw5, Cw6

*) Locusul C fiind mai recent descoperit, antigenele DS descrise pînă în prezent sînt reduse ca număr.

c) *Regiunea Bf (C2, C4)* controlează factorii C2 și C4 din calea clasică de activare a sistemului complement (v. cap. II, F) și factorul B din calea alternativă.

La stînga regiunii D, de partea centromerului, tot pe cromosomul G, sînt amplasați locii *PGM3*, care codifică fosfoglucomutaza 3, și *GLD*, care codifică glicoxilaza.

O comparație între hărțile genetice ale MHC la om și șoarece (fig. 1) arată o bună asemănare. Principala diferență între șoarece și om se referă la localizarea regiunii I, care controlează răspunsul imun, reacțiile în MLC și antigenele Ia. La șoarece, regiunea I este amplasată între locii *H-2K* și *H-2D*, în apropierea lui *H-2K*, în timp ce echivalentul său la om apare localizat în vecinătatea locusului *HLA-D* și în afara intervalului dintre *HLA-A* și *HLA-B* (Bodmer, 1978). La om, antigenele Ia, codificate de locusul *HLA-D* (și denumite „antigene HLA-DRw” la cel de-al 7-lea simpozion internațional de histocompatibilitate, din 1977), sînt prezente numai pe limfocitele B și pe monocite, ceea ce înseamnă că au o distribuție tisulară mult mai redusă decît antigenele HLA-A, -B și -C (care pot fi identificate pe toate celulele organismului uman, cu excepția eritrocitelor, celulelor spermale și trofoblaștilor placentari) (v. cap. II, A și B).

Genele *Ir*, care controlează răspunsul imun, sînt strîns asociate cu MHC; ele însă nu codifică moleculele de anticorpi, a căror sinteză este coordonată de gene nelegate de MHC. Genele *Ir* codifică un al doilea sistem de molecule de recunoaștere imunologică, acela al moleculelor receptorilor pentru antigen de pe celulele T (v. cap. II, A); astfel, genele *Ir*, prin produsele lor, influențează indirect repertoriul de reacții specifice al celulelor T (Jerne, 1971). Sistemul major de histocompatibilitate, prin intermediul genelor *Ir* asociate, coordonează deci proliferarea celulelor T stimulate antigenic, funcționarea celulelor T citotoxice, diferențierea celulei T, cooperarea T — B, dezvoltarea hipersensibilității întîrziate (v. cap. II, A și III).

MHC și sensibilitatea la boală. În urmă cu aproape trei decenii (Aird și colab., 1954) au fost publicate primele dovezi privind asocierea dintre grupele ABO și frecvența anumitor forme de boli maligne, în particular cele ale tractului gastrointestinal. Ulterior, odată cu descoperirea sistemului HLA, s-au observat relații semnificative între un anumit tip HLA al organismului și riscul de a face o anumită boală clinic manifestă. O primă observație în acest sens a fost raportată de Amiel (1967), care constată o frecvență crescută a limfomului Hodgkin la indivizii cu specificități HLA — B5, — Bw35 și — B15.

Odată clarificată posibilitatea de a corela unele „predispoziții” la anumite boli cu tipul antigenelor de histocompatibilitate, studiile în această direcție au fost mult lărgite (Dick, 1978) și rezultatele au evidențiat existența unor regiuni genice, asociate MHC, transmisibile ereditar, care codifică sensibilități pentru anumite boli.

Principalele categorii de boli care au fost evidențiate ca prezentând o asociere cu antigenele MHC cuprind în principal maladiile ereditare și cele maligne (la care elementul ereditar este suspectat), ca și bolile cu implicații imunitare (la care prezența markerilor HLA pe limfocite sugerează asociații cu MHC).

Așa cum era de așteptat, în cazul bolilor cu un marcat element ereditar, familial, asociația dintre prezența unui anumit antigen HLA și riscul de boală este evidentă. Un exemplu în acest sens îl constituie spondilita anchilozantă (maladie cu etiologie necunoscută, afectând în special bărbații și implicând osificări sacroiliace): 90% dintre bolnavi prezintă antigenul HLA—B27, care — în populația normală caucazoidă — se întâlnește cu o frecvență de numai 10%. De asemenea, în anumite leucemii limfocitare a fost găsită o frecvență mare a antigenelor A2 și B12, adesea ca pereche haplotipică.

În cazul multor maladii maligne este posibil ca sistemul HLA să acționeze mai curînd în asociere cu rezistența, decît cu sensibilitatea la boală. Totuși, printre anumite populații asiatice, la care carcinomul nasofaringian este frecvent, a fost posibil să se evidențieze asocierea cu antigenul Bw46, iar la populația mongoloidă turcă, carcinomul esofagian apare cu mare frecvență la indivizii ce exprimă antigen B40.

Prezența de autoanticorpi serici, recunoscută ca o tendință familială, a fost găsită în asociere cu antigenul B8 la caucazoizi: această asociere este foarte frecventă în dermatitele herpetiforme, în enteropatiile sensibile la gluten, la diabetici și în boala Addison.

Antigenul Bw35 a fost descris în Japonia ca frecvent asociat cu forma Graves de tiroidită, iar antigenul B5 cu boala Behçet (leziuni ulcerative orale).

Hemocromatoza este asociată cu haplotipul specific A3, B7, iar simplul defect în depozitarea fierului cu haplotipul A3, B14.

Studii mai detaliate, implicînd determinări de mai multe și variate antigene HLA, au adus interesante elemente noi. Astfel, spre exemplu, în cazul sclerozei multiple s-a identificat o frecvență de 40% printre bolnavi a antigenului B7, față de 26% în populația normală. Asociația dintre antigenele HLA și boala exprimată clinic a putut fi însă observată ca revelant crescută ca urmare a studierii antigenelor HLA-D: 70% dintre

bolnavii cu scleroză multiplă posedau antigen HLA-Dw2, în comparație cu frecvența de numai 16 % a acestui antigen la populația sănătoasă (Dick, 1978).

Semnificația asociației dintre MHC și sensibilitatea la boală nu este încă suficient de bine elucidată. Au fost emise două ipoteze (Svejgaard și Ryder, 1976), dintre care prima deține chiar și o bază experimentală.

Această primă ipoteză ia în considerație posibilitatea unei reactivități încrucișate între antigenele HLA și cele ale unor microorganisme. O astfel de similitudine structurală nu va permite limfocitelor să recunoască drept „non-self” microorganismul invadant, astfel că organismul va fi supus unei infecții persistente. O dovadă sugestivă în favoarea acestei ipoteze o constituie reactivitatea încrucișată dintre antigenul HLA-B27 și anumiți bacili Gram-negativi, în speță specii de *Klebsiella*. Acest fapt sugerează că spondilita anchilozantă (unde 90 % dintre bolnavi au antigen B27) este rezultatul unei infecții latente cu *Klebsiella*, pe care organismul nu o recunoaște ca „non-self” din cauza similitudinii sale antigenice cu B27.

Un alt mecanism propus pentru asocierea dintre antigenele MHC și sensibilitatea la boală ia în considerație posibilitatea ca anumite antigene HLA, prezente ca receptori pe suprafața celulelor, să acționeze ca liganzi pentru unii hormoni și alte produse similare. Această ipoteză este atractivă mai ales pentru explicarea asociației MHC — boală în cazul multor maladii care nu au substrat imunitar, cum este cazul hemocromatozei, schizofreniei, psoriazisului etc.

II

Elemente implicate în răspunsul imun

Răspunsul imun constituie expresia reacției organismelor vertebrate, dotate cu sistem limfocitar, la contactul cu substanțe străine, antigenice. Capacitatea de răspuns imun, complexitatea și intensitatea acestuia sînt coordonate genetic, așa cum a rezultat din prezentarea aspectelor filogenetice și ontogenetice ale dezvoltării sistemului imun, precum și a funcției genelor de răspuns imun (cap. I).

Exprimarea răspunsului imun se realizează printr-un grup eterogen de elemente celulare (limfocite și macrofage) și moleculare (anticorpi, sistemul complement, mediatori farmacodinamici), care contribuie definitiv la reacția organismului la diferitele structuri „non-self”, antigenice.

Alături de aceste elemente determinante, care asigură calitatea și tipul de răspuns imun, există desigur și o serie de alți factori (hormonali, neurotropi, vasculari etc.) ce pot participa la răspunsul imun, dar care sînt secundari, în sensul că pot modela cantitativ reacțiile imunologice, intervenind numai indirect și nespecific în determinismul lor.

A. Limfocitele T

Caracterele morfologice nu pot deosebi limfocitele T dintr-o populație de limfocitele mici, în care toți membrii au același aspect morfologic. Eterogenitatea populațiilor de limfocite mici rezultă din alte proprietăți, ca densitatea variată, mobilitatea electroforetică, durata de viață, localizarea preferențială în anumite organe, răspunsul la anumiți mitogeni, markerii de suprafață, funcția biologică. Cu ajutorul acestor parametri a fost posibil nu numai să se diferențieze limfocitele T dintr-o populație oarecare de limfocitele mici, dar chiar să se identifice, în cadrul limfocitelor T, mai multe subpopulații distincte, cu caracteristici funcționale bine definite.

Cu ajutorul trasorilor radioactivi, a serurilor imune anti-markeri de suprafață, a metodelor de precizare a funcției imune și a investigațiilor pe tumori cu limfocite T a fost posibil să se clarifice mecanismele de diferențiere a limfocitelor T și a subpopulațiilor specializate.

Funcțiile asigurate de limfocitul T în răspunsul imun se pot grupa în patru categorii, și anume :

a) Stimularea specifică a limfocitelor B pentru a răspunde la un antigen fixat în comun, atât de limfocitul T, cât și de B; această populație de limfocite T este definită ca *celule T ajutătoare (helper)*.

b) Recunoașterea determinantilor antigenici non-self de pe anumite celule, pe care le poate distruge prin interacțiune celulară; această funcție este testabilă în reacții grefă-contra-gazdă sau de eliminare a grefelor, iar subpopulația de celule T care îndeplinește funcția este denumită *celule T citotoxice* sau *celule ucigăse*.

c) Eliberarea de factori specifici, capabili să blocheze selectiv și ireversibil limfocitele T ajutătoare; această subpopulație este cunoscută sub numele de *celule T supresoare*.

d) Eliberarea de *limfokine*, care: exercită un efect chemotactic asupra macrofagelor, acumulându-le la locul de inflamație; activează procesul de fagocitoză la macrofage; stimulează nespecific proliferarea limfocitelor în cursul răspunsului imun etc.

Dezvoltarea și diferențierea limfocitelor T la vertebrate are loc în timus (fig. 2), încă din perioada embrionară. Celulele T precursore, derivate dintr-o celulă-stem limfoidă (un descendent timpuriu al celulelor-stem hematopoietice pluripotente prezente în ficatul fetal și măduva osoasă la embrion și în măduva osoasă la organismul adult), pătrund în timus

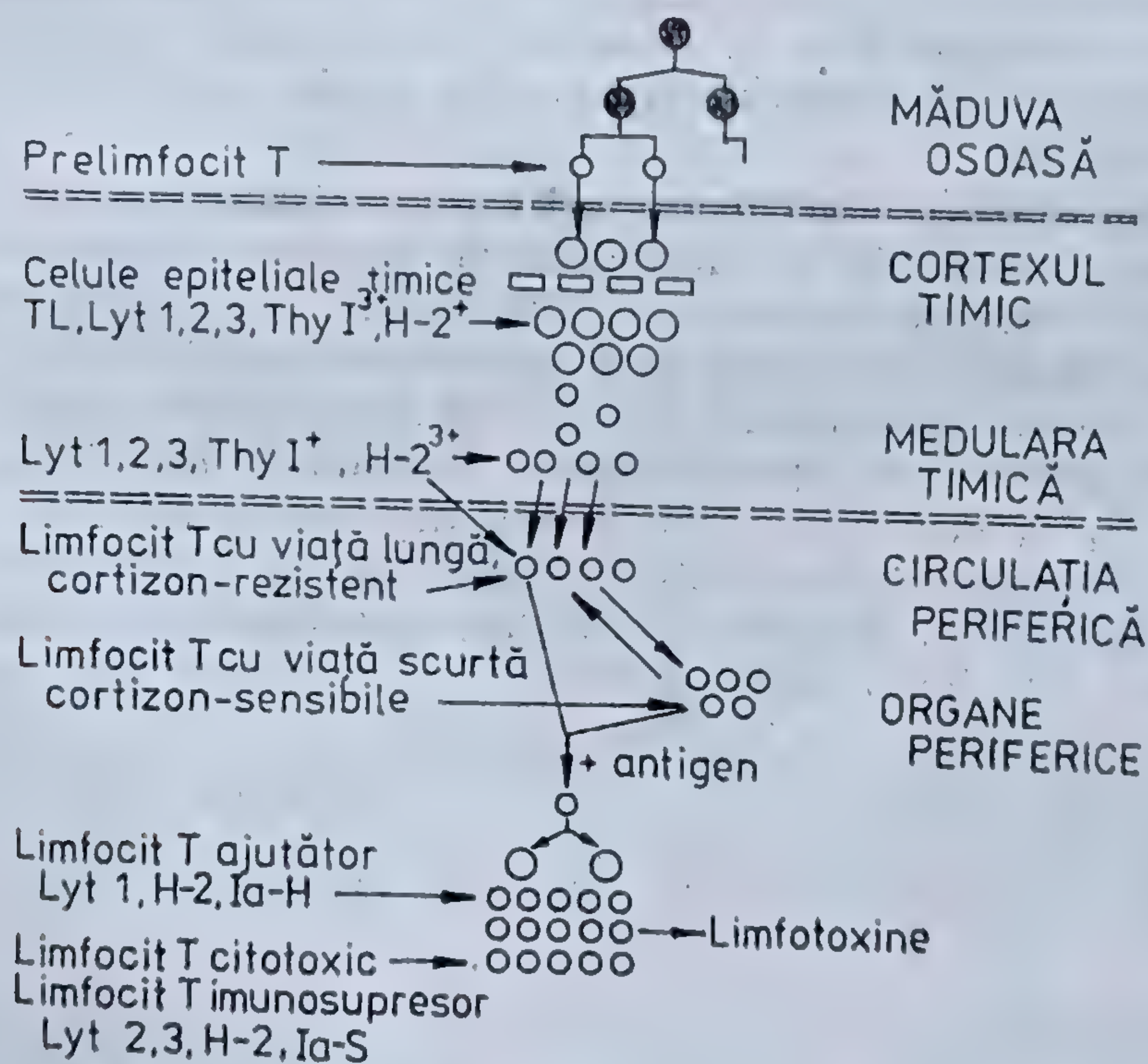


Fig. 2. — Dezvoltarea liniei limfocitare T la șoarece.

unde — sub influența celulelor epiteliale timice și a produșilor lor hormo-
nali — sînt stimulate pentru diferențiere în *timocite*, celule ce prezintă
la suprafață o serie de markeri specifici celulei T.

La șoarece, studiile inițiate de Cantor (v. Cantor și Boyse, 1975;
Cantor și Weissmann, 1976) au permis să se identifice etapele dezvoltării

și diferențierii celulei T. S-a evidențiat astfel că, prelinfocitul T (celulă rezistentă la cortizon și ser anti-Thy 1), odată pătruns în timus, suferă acțiunea celulelor epiteliale timice și se diferențiază în „timocit”, precursorul celulei T imunocompetentă. Timocitul din corticala timusului se caracterizează prin markerul *TL*, care este prezent atât pe suprafața timocitului cât și pe cea a unor celule T leucemice, dar este absent pe celulele T periferice normale. Antigenul *TL* este genetic controlat, la șoarece, de gene localizate pe locusul *TLa*, de pe cel de al 17-lea cromosom, lângă extremitatea *D* a locusului *H-2* (fig. 1).

Limfocitopoieza timică începe cu proliferarea timocitelor din corticală și celulele rezultate sînt împinse în medulară și apoi eliberate în circulație (fig. 2). S-a calculat că timusul de șoarece produce zilnic cam 5×10^7 timocite, ceea ce reprezintă de cinci ori cantitatea de limfocite din sângele circulant.

Timocitul, atât cel din corticală, cât și cel din medulara timusului, exprimă la suprafața sa și antigenul *Thy 1* (sau *antigen theta*), ca și antigenele *H-2* de histocompatibilitate. Ambele antigene sînt păstrate și pe celula T imunocompetentă eliberată în circulație; însă, în timp ce timocitul din corticală prezintă o densitate mare (3+) de antigene *Thy 1* și cantități reduse (1+) de antigen *H-2*, la ieșirea din timus celulele T dețin antigen *H-2* în concentrație mare (3+) și cantități mici (1+) de antigen *Thy 1*. *Timopoietina*, hormonul polipeptidic timic, pare să fie inductorul producerii de antigen *Thy 1*, deoarece incubarea celulelor pretimice *in vitro* cu timopoietină stimulează apariția antigenului *Thy 1* (Basch și Goldstein, 1975).

Aloantigenele *Lyt* constituie o altă serie de markeri de suprafață care caracterizează timocitele și limfocitele T periferice murine. Sînt cunoscute mai multe sisteme genice *Lyt* (1, 2, 3, 4, ...), amplasate pe cromosomul 6 și conținînd fiecare două alele per locus (*Lyt-1^a* și *Lyt-1^b*) și, respectiv, două fenotipuri per sistem (*Lyt-1.1* și *Lyt-1.2*). Diferitele sisteme *Lyt* sînt reprezentate variat, pe diversele limfocite: (a) timocitele conțin setul *Lyt-1, 2, 3*, iar limfocitele B prezintă antigenul *Lyt-4*; (b) circa 50% dintre limfocitele T splenice conțin *Lyt-1, 2, 3* (acest subset este considerat „imatur”: dispare din splină la organisme timectomizate); (c) alte circa 30–35% dintre limfocitele T splenice sînt marcate *Lyt-1* și reprezintă limfocite T ajutătoare (reactive în MLC și unele reacții de hipersensibilitate); (d) restul de 5–10% dintre limfocitele T splenice sînt marcate *Lyt-2, 3* și reprezintă limfocite citotoxice și supresoare. Aloantigenele *Lyt* contribuie deci la diferențierea diferitelor subseturi de limfocite T.

La om, markerii de suprafață ai timocitelor au fost identificați cu ajutorul serurilor imune preparate cu timocite umane fetale, cu celule T leucemice, cu linii limfoide T etc. (Waldmann și Broder, 1979). Un antiser preparat cu subpopulații T de la un copil cu leucemie limfoidă acută, poate identifica un marker *TL* prezent, ca și la șoarece, pe celulele T leucemice și pe timocite imature, dar absent pe celulele T periferice normale. Un alt antiser, preparat cu celule T umane normale, s-a observat că poate reacționa numai cu subpopulația de celule T periferice (denumite celule *TH 1*+) care proliferază în MLC, produc factor mitogen pentru limfocite,

participă la interacțiunile („helper”) cu celulele B și acționează ca celule ucigăse alogene. Cealaltă subpopulație T periferică (*celule TH 1—*), care nu reacționează cu antiserul respectiv, este aptă să răspundă proliferativ în prezența antigenelor solubile.

Printre celulele T circulante umane se pot deosebi subpopulații distincte și prin receptori lor de suprafață pentru moleculele Ig. Astfel, o subpopulație (*celule T_γ*) are receptori specifici pentru fragmentul Fc de IgG și este capabilă să rozeteze imediat (fără incubare) cu hematii învelite în anticorpi IgG. O altă subpopulație (*celule T_μ*) are receptori pentru fragmentul Fc de IgM și rozetează — după o incubare de 18 ore la 37° — cu eritrocite de oaie învelite cu anticorpi IgM. Aproximativ 65% din limfocitele T circulante sînt celule T_μ și 10—15% sînt celule T_γ. Celulele T_μ ajută maturarea limfocitelor B și sinteza de Ig în cursul răspunsului la mitogen, în timp ce subsetul T_γ are activitate supresoare. Markerii γ nu apar totuși total stabili, așa cum rezultă din faptul că celulele T_γ iradiate nu mai funcționează ca supresoare ci ca ajutătoare ale sintezei de Ig de către limfocitele B stimulate corespunzător.

Funcția principală a *timusului* este să genereze diverse tipuri de limfocite T și să le elibereze în circulație, de aici ajungînd în țesuturi și organe. Acest proces este foarte activ în primele zile de viață extrauterină, așa cum demonstrează și faptul că timectomia neonatală antrenează o severă imunodeficiență, în timp ce timectomia adultă nu produce o imunodeficiență imediată (deoarece limfocitele T recirculante, cu viață lungă, cortizon-rezistente, sînt prezente în sînge și limfă în cantități suficiente). Timectomia la adult reduce în schimb populația T din splină în cîteva săptămîni, ceea ce dovedește că aceste celule, cu diviziune rapidă, fuseseră recent eliberate din timus, au viață scurtă și sînt cortizon-sensibile (Cantor și Weissmann, 1976). Dacă timectomia la vîrstă adultă este urmată de iradiere X totală a organismului se realizează o incompetență imunologică, care poate fi corectată prin greafă de timus; se evidențiază astfel faptul că timusul constituie o rezervă de limfocite T de-a lungul întregii vieți.

Limfocitele T cu funcție imună pot fi grupate, după tipul de antigen Lyt pe care-l poartă, în două categorii: celule T ajutătoare și celule T ucigăse.

Limfocitul T ajutător are potențialul de a declanșa, ca urmare a unei reacții antigen-specifice, un semnal catalitic fie pentru celula B, fie pentru o altă celulă T, determinîndu-le să răspundă la antigenul prezent (Möller, 1975). Rolul limfocitului T ajutător este strict de catalizator, neinfluențînd cu nimic specificitatea anticorpilor produși de celula B stimulată. În ceea ce privește *cooperarea dintre limfocitul T ajutător și alte limfocite T*, aceasta este bine evidențiată de procesele ce au loc în *culturi limfocitare mixte* (MLC): în aceste condiții, celulele T ajutătoare (caracterizate prin complexul de antigene de suprafață Lyt 1, H-2, Ia-H, în cazul șoarecelui) răspund prin proliferare în prezența *antigenelor Ia*, expresie a locusului MHC (v. cap. I,E). Ca urmare a răspunsului proliferativ, limfocitele T ajutătoare liberează factori solubili care stimulează proliferarea altor limfocite T, acestea deținînd markeri de suprafață de tipul celulelor citotoxice (Lyt 2, 3, H-2, IaS). Concomitent,

tot ca urmare a proliferării, celulele T ajutătoare liberează și mediatori farmacologici care realizează recrutarea altor limfocite T ajutătoare.

O aceeași celulă T poate ajuta, simultan, atât un limfocit B, cât și altul T, să răspundă la antigen. *Cooperarea T — B și T — T* este realizată atât prin intermediul unor factori nespecfici pentru antigen, cât și prin factori specifici, ce pot lega antigenul (Munro și Taussig, 1975; Take-mori și Tada, 1975). Dintre factorii nespecfici imunologic trebuie amintite în primul rând antigenele MHC : histocompatibilitatea dintre celulele ce participă este indispensabilă atât în cazul cooperării T — B și T — macrofag (Katz și colab., 1973; Rosenthal și Shevach, 1973), cât și în cazul lizei celular mediată (prin limfocit T citotoxic) a celulelor non-self (infec-tate viral). Pentru cooperarea T — B este indispensabilă prezența antigenelor Ia (vezi mai departe), în timp ce pentru liza mediată celular sînt necesare antigenele MHC serologic definite.

Limfocitul T ajutător nu se poate transforma în celulă T ucigașă, citotoxică, sau în limfocit T supresor. În acest sens pledează experiențele lui Cantor (citată de Wigzell, 1976), care inoculează la șoareci T deficitari fie celule T ajutătoare singenice (histocompatibile), fie celule T ucigașe singenice ; asemenea animale, testate pentru imunocompetență cîteva luni mai tîrziu, au arătat prezența fie numai de celule T ajutătoare, fie — respectiv — numai de celule T ucigașe. În nici un caz nu s-a observat transformarea celulelor T ajutătoare în ucigașe sau supresoare, și nici invers.

După stimulare și exercitarea funcției sale ajutătoare (de cooperare), limfocitul T ajutător poate reveni la forma inițială de limfocit mic, ce nu se divide, circulant, cortizon-rezistent și cu viață lungă ; asemenea limfociți păstrează însă memoria contactului cu antigenul⁹⁾, ei constituind *celule de memorie imunologică*.

Limfocitele T ucigașe (citotoxice) fac parte — sub aspectul tipului de antigene de suprafață — din același grup de limfocite cu *limfocitele T supresoare*. În procesul de stimulare primară, limfocitele T ucigașe sînt dependente de limfocitele T ajutătoare. În cazul unei a doua întîlniri cu antigenul (celula-țintă), nu este însă clarificat dacă cooperarea T ajutător — T efector mai este necesară. Faptul că și celulele T citotoxice ori supresoare prezintă memorie imunologică ar pleda pentru o anumită independență a lor în cursul răspunsului secundar. Spre exemplu, pentru a deveni o celulă T efectiv ucigașă, celula T potențială trebuie să vină în contact cu antigenul pentru care are receptor de fixare, iar contactul să se facă în prezența unei celule T ajutătoare ; ca rezultat, celula T potențială devine stimulată, se diferențiază blastice și prin diviziune dă naștere la limfocite T efectiv ucigașe. O celulă T ucigașă de memorie, cînd reintră în contact cu celula-țintă față de care are receptori pentru antigenele de suprafață, nu mai necesită diviziune pentru a-și exercita funcția biologică (Möller, 1975). Celula T ucigașă de memorie provoacă liza celulei-țintă numai după cîteva minute de contact.

⁹⁾ În cazul organismelor imunizate antituberculos, spre exemplu, asemenea limfocite mici, cu viață lungă și posesoare de memorie, se găsesc în circulația sanguină ; ele sînt primele care răspund la stimulul provocat de antigenul (PPD) administrat intradermic, acumulîndu-se la locul de inoculare, unde suferă o transformare blastice și proliferare rapidă, ca urmare a contactului cu antigenul (Păunescu, 1975).

Stimularea secundară „independentă” a limfocitului T supresor are loc numai în urma unui contact cu doze mari de antigen. În acest caz, procesul are ca rezultat suprimarea răspunsului imun, ceea ce constituie în esență un efect de reglare, foarte important spre exemplu în cazul fenomenelor de hipersensibilitate, în care suprimarea răspunsului la doze mari de antigen ferește organismul de efectele nocive proporționale.

Nu există încă date experimentale suficiente care să clarifice diferitele relații dintre celulele T ucigașe și cele supresoare. La șoarece, în afară de structura principalilor receptori de suprafață (Lyt 2, 3, H-2, Ia-S), care sînt identice pentru amîndouă aceste tipuri de celule, nu se știe dacă un astfel de limfocit T poate fi o celulă ucigașă sau/și o celulă supresoare.

Celulele T ucigașe potențial posedă antigenele specifice de suprafață înainte de a veni în contact cu imunogenul și păstrează aceiași markeri de suprafață de-a lungul întregului proces de imunizare.

Mecanismul de liză al celulei-țintă de către celula T citotoxică nu pare să fie rezultatul eliberării vreunui mediator farmacologic (limfokină) de către celula efectoră.

Limfocitele T supresoare acționează strict asupra limfocitelor T ajutătoare (fiind lipsite de acțiune asupra limfocitelor B), iar activitatea lor se exercită prin intermediul unor factori specifici (Herzenberg și colab., 1976). Limfocitul T supresor își exercită funcția biologică în mod specific, ca și limfocitul T citotoxic, numai față de acele celule pentru care are receptori care să le recunoască antigenele MHC serologic definibile (Shearer și colab., 1975). O dovadă elocventă în acest sens (Wigzell, 1976) a fost obținută folosind ca imunogene celule țintă infectate viral sau purtînd la suprafață anumite haptene cuplate: celulele T citotoxice care se dezvoltă în aceste condiții nu vor putea liza decît acele celule care poartă atît antigenele de histocompatibilitate ale celulei-imunogene, cît și antigenele virale (sau haptenele) respective. Celulele similare, care poartă antigenele virale (haptenele), dar provin de la alt organism, nu vor fi lizate. Restricții asemănătoare au fost observate și în cazul celulelor tumorale (pentru studiul acțiunii celulelor T citotoxice), ca și în cazul hipersensibilității (pentru studiul acțiunii celulelor T supresoare).

Dacă limfocitele ajutătoare reacționează cu structurile MHC definite în culturi limfocitare în amestec (antigenele Ia asociate regiunii *Ir* a sistemului H-2, în cazul șoarecelui), celulele T ucigașe recunosc locusurile serologic definite ale MHC (locusurile H-2K sau H-2D terminale ale sistemului H-2, în cazul șoarecelui).

Pentru a explica implicarea MHC în recunoașterea celulei-țintă de către limfocitul T citotoxic, au fost elaborate două concepte: (a) *ipoteza selfului alterat*, după care orice recunoaștere a unui antigen ca străin de către celula T ucigașă ar funcționa prin intermediul modificărilor survenite la nivelul MHC; (b) *ipoteza dublei recunoașteri*, conform căreia, pentru a funcționa, limfocitul T ucigaș ar trebui să se poată lega specific de celula țintă atît prin receptorii săi pentru antigenul specific al acesteia (antigenul indus viral sau haptena cuplată pe suprafața celulei-țintă), cît și prin antigenele de histocompatibilitate. Încă nu există dovezi experimentale pentru a alege între cele două ipoteze dar — așa cum se va descrie mai

departe — rolul primordial al antigenelor MHC este atestabil și de marea densitate a receptorilor pentru aceste antigene, amplasați la suprafața limfocitului T.

Eliberarea de limfokine apare ca un proces caracteristic pentru limfocitul T activat, cu toate că este posibil ca astfel de mediatori farmacologici să fie puși în libertate și de limfocite B, dar în cazuri rare și în situații deosebite.

Cu toate că originea, structura și compoziția lor nu au fost încă suficient elucidate se cunoaște în prezent că mediatorii de tip limfokinic nu sînt imunoglobuline, ceea ce pledează odată în plus împotriva originii lor din limfocitul B. Precipitarea cu sulfat de amoniu 33% sau trecerea prin coloane cu imunoabsorbant pentru Ig nu modifică proprietățile biologice ale preparatelor ce conțin limfokine.

Eliberarea limfokinelor se face în prezența antigenului sensibilizat sau altor mitogeni, de către limfocitele T activate. Procesul este ușor evidențiable în *in vitro*, în culturi de celule, dar a fost demonstrat și *in vivo*: după inoculare de antigen specific, în limfa eferentă a ganglionilor limfatici ai animalelor cu hipersensibilitate întârziată au fost puse în evidență limfokine.

Aceste produse ale limfocitelor T activate sînt intens sintetizate sub influența antigenului; prezența inhibitorilor sintezei proteice sau sintezei de RNA suprimă producerea de limfokine. Acești mediatori solubili nu sînt eliberați de limfocite înaintea stimulării.

Nu există însă relații structurale între antigenul sensibilizant și limfokine. Dealtfel, cele mai multe limfokine pot acționa în absența antigenului, iar eliberarea lor este realizabilă de limfocitele stimulate atît specific (prin antigen), cît și nespecific (prin PHA, Con A etc.), în absența antigenului (Păunescu, 1975).

Prin analiză complexă, implicînd acțiunea unor variate enzime (proteaze, neuraminidază) și fracționarea diferențiată (cromatografie pe coloană, gel — filtrare, electroforeză, ultracentrifugare etc.), s-a putut evidenția existența mai multor limfokine, cu structură și activitate biologică distinctă (Păunescu, 1975).

Limfokinele manifestă efecte biologice variate, care se exercită la nivelul unor celule distincte. După tipurile de celule asupra cărora acționează, se pot distinge:

A. Limfokine acționînd pe alte limfocite, dintre care cei mai importanți sînt (v. și cap. III, D):

1) *Factorul mitogen* (sau *blastogen*) care provoacă transformarea blastică și proliferarea limfocitelor B normale.

2) *Factorul de ajutorare* (sau *cooperare*), cunoscut și ca „factor de înlocuire a celulei T ajutătoare”: activează diferențierea limfocitelor B în celule producătoare de anticorpi față de antigene timo-dependente.

3) *Factorul imunosupresor*, eliberat de celula T supresoare: suprimă activarea și diferențierea limfocitelor T ajutătoare.

4) *Factorul sensibilizant* (de *transfer* sau de *recrutare*): asigură sensibilizarea la antigen a altor limfocite, nesensibilizate (v. cap. III, D).

Limfocitele T

B. Limfokine acționând pe macrofage (v. și cap. II, C și III, D):

1) *Factorul de inhibiție a migrării macrofagelor (MIF)*: inhibă migrarea *in vitro* a macrofagelor, ca urmare a unor modificări induse la nivelul membranei celulare (v. cap. III, D).

2) *Factorul de aglutinare*: provoacă aglutinarea macrofagelor în suspensie.

3) *Factorul chemotactic*: provoacă migrarea macrofagelor (monocitelor) prin capilarele sanguine, la locul de eliberare a factorului.

4) *Factorul de activare a macrofagelor*: crește eficiența fagocitară a macrofagului, în paralel cu o activare a consumului de oxigen, a glicolizei și biosintezei lipidelor și proteinelor.

5) *Factorul de armare a macrofagelor*: crește eficiența citotoxică a macrofagelor față de celulele tumorale.

C. Limfokine acționând pe polimorfonucleare:

1) *Factorul inhibitor al migrării leucocitelor*: inhibă migrarea polimorfonuclearelor neutrofile.

2) *Factorul chemotactic*: accelerează trecerea PMN neutrofile din sânge în țesuturi, realizând acumularea lor la locul de eliberare a factorului.

3) *Factorul chemotactic pentru eozinofile*: accelerează acumularea de eozinofile, în prezența unor complexe antigen — anticorp.

4) *Factorul de activare a eozinofilelor*: accelerează migrarea eozinofilelor *in vitro*.

5) *Factorul chemotactic pentru bazofile*: atrage polimorfonuclearele bazofile.

D. Limfokine acționând pe celule hematopoietice: s-a identificat un *factor stimulator de colonii*, care mijlocește diferențierea celulelor-stem din măduva osoasă în celule mieloide sau monocitare.

E. Limfokine acționând pe osteoclaste: s-a identificat un *factor activator al osteoclastelor*, care mărește activitatea acestor celule (măsurată prin cantitatea de ^{45}Ca liberată din oase de embrion).

F. Limfokine acționând pe linii celulare:

1) *Limfotoxina*: induce efecte citotoxice și citolitice *in vitro* asupra unor linii celulare (celulele L fiind utilizate ca etalon).

2) *Factorul inhibitor al proliferării celulare* și al formării de clone care pare să fie identic sau strâns corelat cu factorul imunosupresor, eliberat de limfocitul T supresor.

3) *Interferonul*, care inhibă multiplicarea virusurilor infectante *in vivo* și *in vitro*.

În afară de interferon, și alte limfokine au fost demonstrate ca fiind active și *in vivo*. Acesta este cazul, spre exemplu, al limfotoxinei sau al MIF, care, inoculat i.v., micșorează numărul monocitelor circulante, iar inoculat i.p. diminuează numărul macrofagelor peritoneale. Un alt efect, complex, al limfokinelor *in vivo* îl constituie procesul declanșat de așa-numitul „factor derm-reactiv”, care crește permeabilitatea capilară și declanșează la locul de inoculare infiltrate cu mononucleare; în acest caz, este foarte probabil că efectele observate sînt datorate acțiunii mai mul-

tor mediatori farmacologici, printre care factorii chemotactici și cei activatori ai macrofagelor apar direct implicați.

Receptorii pentru eritrocite constituie substratul material al fenomenului de rozetare spontană pe care limfocitul T îl dezvoltă în prezența eritrocitelor eterologe. Asemenea fenomene de rozetare au putut fi puse în evidență la toate speciile animale investigate, însă procentul de limfocite care posedă receptorii de suprafață pentru eritrocite diferă atât cu specia, cât și cu originea eritrocitelor.

La om, receptorii pentru eritrocite de oaie reprezintă un marker de suprafață pentru limfocitul T. Rozetarea spontană cu eritrocite de oaie are loc cu o frecvență de 95 % în cazul limfocitelor umane din timus, 50—80 % pentru cele circulante și 20—40 % pentru limfocitele splenice. Prezența serului anti-Ig nu inhibă procesul de rozetare spontană, în timp ce serul antilimfocitar (în prezența sau absența complementului) blochează rozetarea, ceea ce dovedește că celula efectoră este un limfocit T⁹⁾. Rozetarea are loc în condiții optime la 4—6°C și este inhibată de formolarea prealabilă a eritrocitelor sau de prezența, în sistemul de contact, a unor alte eritrocite, provenite de la specii diferite în amestec cu cele de oaie.

Receptorii pentru eritrocite de oaie constituie deci, în cazul speciei umane, marker sigur pentru celula T și testul de rozetare spontană reprezintă cea mai simplă metodă de evidențiere a acestor limfocite. Aplicarea sistematică a testului de rozetare spontană la om a permis să se confirme fiabilitatea testului: numărul de celule formatoare de rozete scade în toate cazurile când are loc o descreștere a numărului de limfocite T (aplazia timică, leucemia limfatică cronică cu limfoblaști B) și crește la bolnavi cu agammaglobulinemie.

Receptorii pentru antigen produși de limfocitul T nu au o structură imunoglobulinică tipică, ceea ce îi deosebește esențial de receptorii pentru antigen produși de limfocitul B, și care sînt molecule de Ig.

Pînă de curînd, receptorii pentru antigen de pe limfocitele T au fost identificați, fie cu lanțuri μ de origine IgM, fie chiar cu molecule IgG, posedînd lanțuri ușoare de tip *kappa*.

În 1972, Benacerraf și McDevitt au evidențiat că genele *Ir* (care reglează răspunsul imun), legate de locusul *MHC*, coordonează capacitatea de răspuns imun și, totodată, determină potențialul unei populații de limfocite T de a reacționa cu anumite antigene. Mici modificări în structura unui antigen sînt suficiente pentru a determina celulele T controlate de gena *Ir* să nu mai răspundă la antigenul modificat, fapt ce demonstrează o capacitate mare discriminatorie a reacțiilor controlate de gena *Ir*.

Aceste date au condus la o primă ipoteză, conform căreia receptorii pentru antigenele de pe limfocitele T ar fi în ultimă instanță produși ai genelor *Ir*.

Inițial, Lonai și McDevitt (1974) au emis ipoteza că produsele genelor *Ir*, legate de H-2, ar fi exprimate pe limfocitele T, deoarece acestea

⁹⁾ La șoarece, rozetarea cu eritrocite de oaie nu se realizează decît cu un număr foarte redus de limfocite (0,1—0,5 %) și fenomenul este blocat de serul anti-Ig, ceea ce demonstrează implicarea limfocitului B în reacție.

La cîine și porc, rozetarea spontană a eritrocitelor de oaie manifestă caracteristici similare cu cele de la specia umană.

dețin un rol major în recunoașterea antigenului și în citoliza mediată prin anticorpi. Ulterior, s-a demonstrat că produsele genelor *Ir* au o structură imunoglobulinică și că aceste produse (*antigene Ia*) pot fi obținute din limfocite B și nu din limfocite T. Cu ajutorul serurilor imune specifice anti-Ia au putut fi vizualizate (tehnica imunofluorescenței) pe celulele B obținute din ganglioni limfatici, splină, leucemii limfoide B cronice, linii limfocitare B pure etc. În schimb, aceleași seruri fluorescente anti-Ia nu se fixează pe limfocitele normale circulante periferice (care conțin 80% limfocite T) și nici pe linii de celule T cultivate *in vitro*; numai o mică porție dintre celulele T efectoare pot fixa serul anti-Ia (Murphy și colab., 1976).

Cercetări similare efectuate la om au arătat că produsele corespunzătoare ale genelor *Ir* (*antigenele HLA — DRw*) sînt prezente pe limfocitele B și pe monocite, dar nu pot fi identificate pe limfocitele T și nici pe alte tipuri de celule, ca fibroblaștii și neuroblastomii (Barnstable și colab., 1977). În schimb, serurile imune anti-HLA sînt fixate pe suprafața oricărei celule din organism, cu excepția eritrocitelor, celulelor spermale și trofoblaștilor placentari.

Serul anti-HLA inhibă reacțiile MLC (Ceppellini și colab., 1971) ceea ce denotă că, în procesele de reacție din culturile limfocitare mixte sînt implicate antigenele de histocompatibilitate. Serul anti-HLA din care se elimină anticorpii anti-HLA-A, anti-HLA-B și anti-HLA-C (prin adsorbție pe plachete sanguine, care conțin numai antigene HLA-A, HLA-B și HLA-C) continuă să blocheze reacțiile MLC, ceea ce arată că antigenele de histocompatibilitate implicate în MLC sînt în afara HLA-A, HLA-B și HLA-C. Acestea sînt antigenele Ia (HLA—DRw), codificate de locusul *HLA-D* și localizate pe limfocitele B.

O analiză mai detaliată a arătat că în reacțiile MLC, limfocitele T (conținînd determinanți HLA-A, -B și -C ca receptori fixatori de antigen) sînt efective în producerea răspunsului proliferativ, nefiînd active în stimularea acestuia, iar limfocitele B (conținînd în plus antigenul HLA—DRw) sînt foarte eficace în stimularea răspunsului proliferativ, pe care însă nu-l pot iniția.

O confirmare a acestor date și precizarea structurii neimunoglobulinice a antigenelor HLA-A, -B și -C au fost obținute după solubilizarea, izolarea și analiza receptorilor pentru antigene de pe limfocitele T.

Pentru detectarea moleculelor antigen-specifice ale celulei T s-au folosit două căi: (a) investigarea caracterului de specificitate pentru antigen al moleculei prin folosirea de teste foarte sensibile de detectare a activității fixatoare de antigen, așa cum este testul de neutralizare a bacterioacelor factori, obținuți din celula T, care manifestă capacitatea de a fixa antigenul. Pentru obținerea materialului ce leagă antigenul, celulele T au fost tratate fie cu enzime proteolitice (papaină) care clivează molecule polipeptidice de pe suprafața lipidică bistratificată a membranei celulare, fie cu detergenți anionici (deoxicolat de sodiu, Brij 99) care solubilizează receptorii de suprafață, păstrîndu-le intactă activitatea aloantigenică.

După purificări succesive, fie prin cromatografie pe geluri de poli-acrilamidă cu dodecil-sulfat, fie prin gel-filtrare și coprecipitare imună,

s-a constatat că materialul fixator de antigen de pe celula T nu este o imunoglobulină, cu toate că deține, asemănător cu moleculele de Ig, două tipuri de lanțuri polipeptidice (unul greu, cu G.M. = 47 000, altul ușor, cu G.M. = 11 700), care conțin atât regiuni variabile, cât și constante, precum și o parte oligozaharidică, ce corespunde la 5—10% din G.M. totală a moleculei. Glicozidele sînt fixate pe lanțul greu. Lanțul ușor, neglicozidat, este identic cu β_2 -microglobulina urinară. Lanțurile polipeptidice prezintă legături disulfurice atât intralanțuri (formînd domenii), cât și interlanțuri. Lanțul greu prezintă, ca și lanțul H de Ig, o regiune Gly-NH₂ terminală, purtînd caracterele de aloantigenicitate, și o altă regiune, COOH-terminală, hidrofilică, care probabil (Strominger și colab., 1977) este fixată sub membrana citoplasmică.

Pe baza evidențelor acumulate pînă în prezent, structura receptorului pentru antigen de pe limfocitul T este identică cu structura antigenelor majore de histocompatibilitate (HLA-A, -B, și -C la specia umană) și poate fi reprezentată ca în fig. 3. Prezența grupărilor sulfhidrilice în regiunea intracitoplasmică, hidrofilă, a lanțului polipeptidic greu sugerează posibilitatea cuplării în perechi a acestor lanțuri grele (v. fig. 3, B)

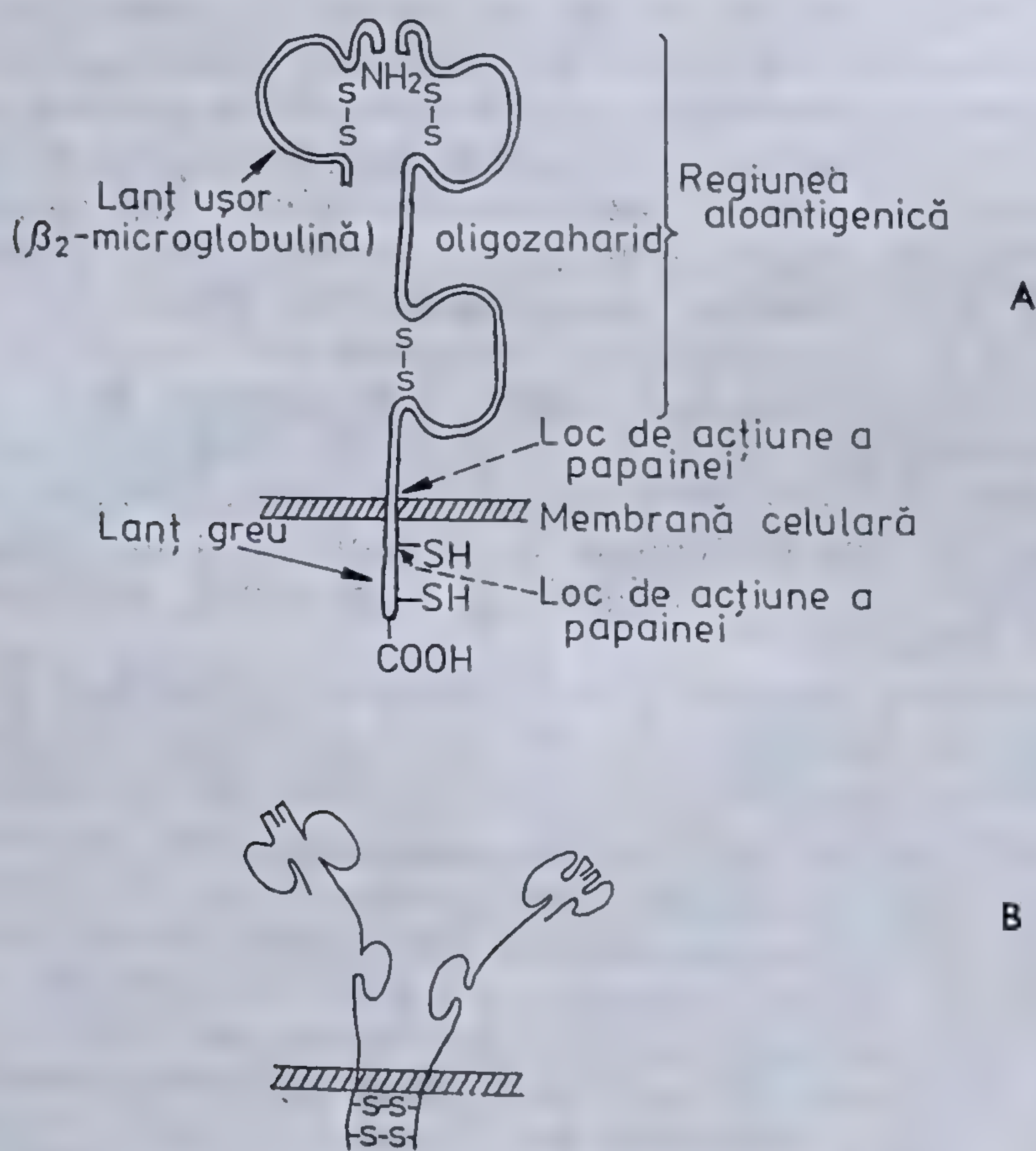


Fig. 3. — Structura probabilă (A) și posibilă (B) a receptorilor pentru antigen de pe limfocitul T.

Rolul sistemului major de histocompatibilitate în răspunsul limfocitului T la antigen este limitat la recunoașterea antigenului.

Genele *Ir*, care controlează răspunsul la antigene în mod specific, nu sînt implicate în codificarea moleculelor de anticorp (care, în prezent,

apar ca singurele molecule bine definite ce pot recunoaște și reacționa specific cu antigenul). Produsele genelor *Ir* asociate sistemului de histocompatibilitate majoră (MHS) nu sînt identice cu moleculele de anticorp, ale căror lanțuri polipeptidice sînt codificate (v. cap. II, E1) de gene care nu sînt legate de MHS. Genele *Ir* asociate MHS codifică un *al doilea sistem de molecule de recunoaștere* care, în cazul limfocitului T, formează receptorii pentru antigen și care, indirect, influențează repertoriul reacțiilor specifice ale limfocitului T (Jerne, 1971).

În mod obișnuit, limfocitul T nu răspunde la antigenele libere în soluții, ci numai cînd antigenul este agregat sau îi este prezentat pe suprafața unei celule adecvate, cum este macrofagul, celula tumorală sau celula infectată viral. Pentru a putea recunoaște antigenul în vederea declanșării răspunsului specific, celula T are nevoie să realizeze o recunoaștere suplimentară, aceea a antigenelor MHC exprimate la suprafața celulei ce-i prezintă antigenul. Acest fenomen este cunoscut sub denumirea de „*restricție MHC*” și se traduce prin incapacitatea celulei T de a răspunde la un antigen care îi este expus de o celulă care are determinanți ai regiunii *I*, asociată la MHS, diferiți de cei ai celulei T. Dealtfel, serurile imune obținute cu produsele genelor *Ir* sînt capabile să blocheze capacitatea limfocitului T de a răspunde la antigen.

Thomas și colab. (1977) au folosit limfocite T de la un animal de primă generație (F1) sensibilizat la antigen, pe care le-au pus în contact *in vitro* cu macrofage ce purtau antigenul și proveneau de la părinții animalului. În aceste condiții, celulele T de la F1 dezvoltau un răspuns imun secundar la respectivul antigen numai dacă macrofagele ce prezentau antigenul aveau același haplotip MHS ca și macrofagele animalului F1 (acelea care participaseră la inițierea răspunsului primar).

Fenomenul de „*restricție MHC*” a fost observat și în cazul celulelor T citotoxice („*ucigașe*”); astfel, celulele T citotoxice provenind de la un șoarece infectat cu un anumit virus se dovedesc capabile să omoare celule-țintă care trebuie nu numai să fie infectate cu același virus, dar și să prezinte aceleași antigene MHC codificate de regiunile *K* sau *D* ale sistemului H-2.

Zinkernagel și colab. (1978), folosind animale iradiate cu doze mari al căror sistem limfoid fusese ulterior reconstituit prin inoculare de celule alogene de măduvă osoasă¹⁰⁾, au constatat că limfocitele T citotoxice obținute la aceste animale prin infecție virală au o activitate limitată de tipul MHS al celulelor-țintă, care trebuie să fie cel al receptorului (al purtătorului de „*chimeră*”). În plus, experiențe cu grefe de timus au arătat că antigenele MHS ale timusului (și în particular cele ale celulelor epiteliale timice) sînt determinate în ceea ce privește tipul de „*restricție MHC*”: pentru a se realiza liza celulară specifică prin limfocite T citotoxice, celula-țintă trebuie să poarte atît antigenul specific, cît și același set de antigene MHC care este prezent pe limfocitele T efectoare și pe celulele timusului (original sau grefat) purtat de donatorul de celule T.

„*Restricția MHS*” se exercită și în cazul celulelor T ajutătoare ce interacționează cu limfocitele B în producerea de anticorpi, ca și în cazul celulelor T care interacționează cu macrofagele în reacțiile de hipersen-

¹⁰⁾ Asemenea animale sînt cunoscute sub denumirea de *chimere de iradiere*.

sibilitate întărită. Deși pînă în prezent celulele T supresoare n-au fost supuse unor investigații adevărate în această direcție, este de așteptat ca și în cazul recunoașterii antigenului de către aceste celule să intervină produsele MHS; dealtfel, în acest sens plodează restricțiile impuse de sub-regiunile I—J, observate în cazul activității unor factori supresori.

Ca și în cazul celulelor T citotoxice, s-a constatat că, în răspunsul imun secundar, limfocitul T ajutător arată preferință pentru celulele B care dețin același haplotip MHS cu macrofagele ce au participat la inițierea răspunsului primar (Kappler și Marrack, 1976). S-a constatat de asemenea că celulele T, provenite de la soarece P indus tolerant la naștere față de celule Q, nu pot coopera cu limfocitele B provenite de la soarecele Q; în schimb, aceleași limfocite T de tip P-tolerant la Q pot coopera cu limfocitele B de tip Q dacă soarecele P primește, la naștere, o grefă de timus Q. Rezultă că, pentru a putea coopera cu limfocitele B de tip Q, celula T trebuie în prealabil să sufere o diferențiere într-un mediu de tip Q (timusul Q grefat).

Deși pînă în prezent mecanismele fine ale cooperării T — B nu sînt suficient cunoscute, apare totuși evident că, în vederea cooperării, celula T ajutătoare (sau anumite limfokine pe care le produce) trebuie să recunoască atât antigenul specific, cit și produsul regiunii I exprimat pe limfocitele B cooperante.

„Restricția MHS” sugerează ipoteza că, pentru a funcționa în cadrul răspunsului imun, limfocitul este obligat să recunoască nu numai „non-self”-ul (antigenul), ci și un caracter important al „self”-ului (sistemul de histocompatibilitate).

B. Limfocitele B

Principala funcție a limfocitelor B este să recunoască antigenele și, ca urmare, să se diferențieze în celule secretoare de imunoglobuline-anticorpi. Moleculele de anticorpi secretate sînt distribuite, prin circulație, în întregul organism, realizînd un sistem eficient de apărare în special contra infecțiilor bacteriene. Limfocitele B nu sînt decît în mică măsură circulante; produsele lor efectoare sînt răspindite în organism, prin limfă și sînge.

Recunoașterea antigenului de către celula B este realizată prin intermediul receptorilor de pe membrană, care sînt identici ca structură cu anticorpii eliberați de celulă după activarea sa.

Limfocitul B se dezvoltă la nivelul măduvei osoase, din celulo-stem; pentru a deveni imunocompetente, ele beneficiază de influența unor organe limfoide specializate (bursa lui Fabricius, la păsări, și — probabil — țesutul limfoid ce însoțește tractul gastrointestinal, la mamifere).

Dezvoltarea limfocitului B este prezentată în schema din fig. 4. Celula precursoră, amplasată în viața embrionară în ficat și apoi în măduva osoasă, este o celulă care, cultivată *in vitro* în condiții corespunzătoare, dezvoltă colonii de celule cu potențialități variate. *In vivo*, această celulă, care conține în stadiul germinativ multiple gene V_L și V_H (Potter și colab., 1976), se diferențiază într-o celulă care conține un singur set de gene V_L

și V_H (fenomen de excludere alelică) asociat cu 3—4 gene C_H ; concomitent, celula în dezvoltare folosește genele pentru sinteza de molecule Ig de un anumit tip, aceste molecule devenind markeri de suprafață pentru respectiva celulă. Majoritatea acestor celule „timpurii” se divid rapid la nivelul măduvei osoase a adultului și generează un mare număr de limfocite B „virgine”, nemultiplicante (Osmond și Nossal, 1974). Aceste celule B virgine, cu o densitate relativ mică a markerilor Ig de suprafață, sînt liberate în circulație și populează organele limfoide periferice. La periferie, celula B virgină dacă vine în contact cu antigenul, în prezența celulei T ajutătoare, este stimulată, se diferențiază blastic și, concomitent, dă naștere la celule formatoare de anticorpi (*plasmocite*) și la *celule B de memorie*, care reintră în circulație și, pe această cale, chiar și în măduva osoasă.

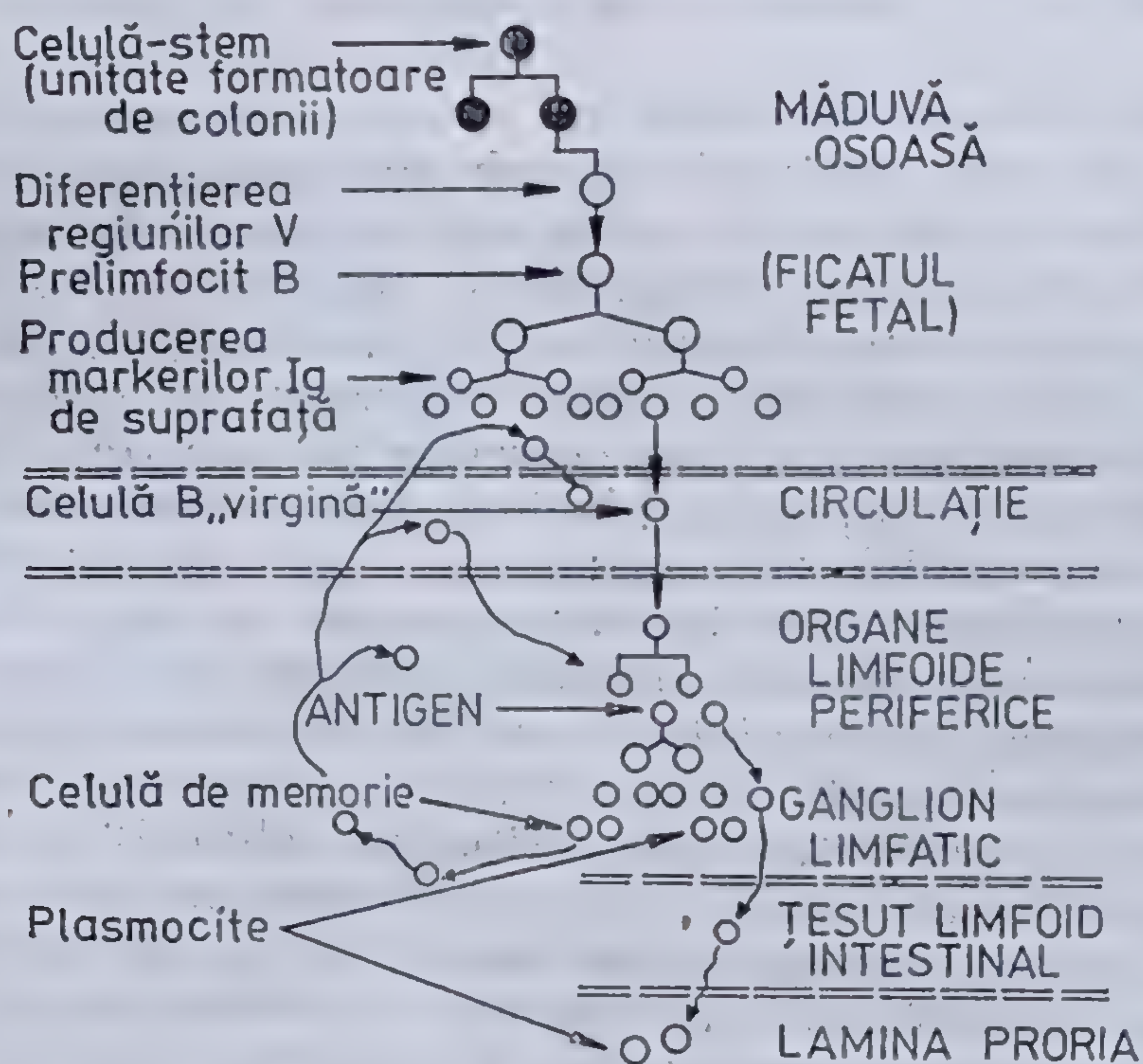


Fig. 4. — Dezvoltarea liniei limfocitare B la mamifere.

După intensitatea sintezei de molecule Ig de suprafață, Melchers și colab. (1975) deosebesc trei tipuri de limfocite B: (a) celule care produc rapid Ig (turnover de 1—3 ore) și care se găsesc predominant în măduva osoasă, fiind probabil limfocitele B virgine nemultiplicante; (b) celule care sintetizează rar molecule Ig și au fost identificate în circulație și în ganglionii limfatici, constituind probabil limfocitele B de memorie; și (c) celule ce sintetizează și secretă activ Ig, identificabile ușor în splină, și care corespund limfocitelor B stimulate de antigen și producătoare de plasmocite.

Receptorul antigenic de pe celula B este o moleculă Ig de un anumit unic tip¹¹⁾, care caracterizează limfocitul B și îl deosebește net de lim-

¹¹⁾ O clonă de limfocite B sintetizează totdeauna un singur tip de molecule de Ig; singura excepție a fost descrisă de Abney și colab. (1976) pentru unele limfocite care prezentau simultan două clase de Ig, și anume: IgM și Ig D.

focitul T, lipsit de receptori Ig de suprafață. Funcția receptorilor Ig de a recunoaște și fixa specific antigenul este bine definită, spre deosebire de treptele ulterioare ale procesului, de activare, care nu sînt încă clar lămurite.

Fiecare limfocit B are un singur tip de receptor pentru antigen; adică, regiunile variabile ale tuturor moleculelor Ig receptoare de antigen (cap. II, E) de pe o celulă B sînt identice (și totodată diferite de cele prezente pe o altă celulă B, aparținînd unei clone diferite). Deoarece limfocitele B sînt capabile să recunoască o largă diversitate de antigene, rezultă că o celulă B, competentă să recunoască un anumit determinant antigenic, este rară; se estimează că numai un singur limfocit B din 10^6 poate identifica un anumit determinant antigenic.

Limfocitele B posedă trei categorii de receptori de suprafață: (a) imunoglobulinici, (b) pentru complement și (c) pentru fragmentul Fc al IgG.

Receptorii imunoglobulinici sînt în esență receptori de recunoaștere a antigenului. Ei sînt evidențiable prin imunofluorescență, ca urmare a punerii în contact a celulei B cu un ser imun anti-Ig marcat cu fluorocrom¹²⁾. Receptorii Ig sînt caracteristici pentru limfocitele B, așa cum rezultă din faptul că serul marcat anti-Ig nu reacționează cu limfocitele în cazurile de deficit în celule B (bursectomizarea puilor de găină, sindrom de agammaglobulinemie), în timp ce același ser anti-Ig evidențiază o porție mare de celule B, în cazuri de deficit în limfocite T (tinectomie neonatală, aplazie timică, tratament cu ser anti-theta). Rezultatele obținute prin imunofluorescență trebuie apreciate cu grijă deosebită, ținînd seama de faptul că, în afară de limfocitele B, și alte celule posedă receptori pentru fragmentul Fc al IgG (celulele K, monocitele și chiar unele limfocite T), ceea ce poate duce la reacții fals pozitive. Metoda cea mai confidentă pentru a evidenția cu certitudine celule B se bazează pe faptul că numai acestea au capacitatea de a sintetiza molecule de Ig. În acest sens, pentru a se demonstra o reală sinteză de Ig, este necesar să se evidențieze reapariția pe membrana celulară a moleculelor de Ig, după supunerea celulei la acțiunea unei enzime proteolitice (tripsină).

Spre deosebire de limfocitul T care fixează spontan hematii eterologe (fenomenul de „rozetare”), limfocitul B leagă asemenea hematii numai după o prealabilă sensibilizare sau învelire cu anticorpi specifici.

Receptorii pentru complement sau, mai precis, pentru componentul 3 al complementului (C3), pot fi evidențiați prin citoliza provocată de limfocitul B atunci cînd este pus în contact cu hematii învelite în anticorpi și complement. Este necesar ca să se folosească anticorpi IgM, pentru a putea face distincție între receptorii pentru C3 și cei pentru fragmentul Fc al IgG. O altă atenție specială trebuie acordată la interpretarea rezultatelor unui astfel de test, deoarece fagocitele, și în mod special monocitele și polimorfonuclearele, prezintă și ele pe membrana de suprafață receptori pentru C3, putînd realiza efecte hemolitice.

¹²⁾ Ca urmare a fixării mai multor determinanți antigenici, structurile Ig, foarte mobile, de pe suprafața limfocitului B se aglomerează sub formă de *petice* („patches”). Acestea migrează spre regiunea uropodului celular, realizînd formațiunea denumită *bonetă*, evidențiable prin imunofluorescență în prezența unui ser imun anti-Ig marcat cu un fluorocrom adecvat (Păunescu, 1975).

Dovezi suplimentare că limfocitele care fixează C3 sînt celule B rezultă și din faptul că sînt absente în timus, sînt rezistente la serul anti-theta și apar în concentrații crescute la șoarecii „nude”¹³⁾ sau neonatal timectomizați.

De reținut că în timp ce toate limfocitele ce pot fixa C3 sînt celule B, nu orice limfocit B poartă receptori pentru C3 (numai cele care sintetizează clase și subclase de Ig fixatoare de complement).

Receptorii pentru fragmentul Fc al IgG sînt distincți de receptorii pentru C3; există de altfel celule B care pot fixa IgG și nu pot lega C3, și invers. Limfocitele B ce posedă receptori pentru Fc fixează atît moleculele de IgG libere, cît și agregate de IgG, fixarea agregatelor fiind mai eficientă.

Evidențierea receptorilor pentru Fc se poate face prin autografie sau prin imunofluorescență, folosind complexe de antigen-(radio) marcat și anticorpi IgG specifici (marcați cu fluoresceină). Se mai poate folosi tehnica de rozetare a eritrocitelor învelite cu anticorpi IgG.

O proporție importantă dintre limfocitele B poartă receptori pentru Fc; există însă celule B lipsite de asemenea receptori (în funcție de tipul de molecule Ig pe care le sintetizează). De reținut că alte celule — ca monocite, celule K¹⁴⁾ și unele celule T activate — poartă receptori pentru Fc.

Mitogenii naturali ai limfocitelor B sînt antigenele. Celulele B de la șoarece răspund selectiv la lipopolizaharidul endotoxinei O și la serul anti-Ig; limfocitele B umane răspund slab sau deloc la lipopolizaharid, dar sînt bine stimulate de antigene de *Nocardia*. Nici un limfocit B nu răspunde la PHA sau Con A.

În afară de receptorii Ig pentru antigene și receptorii pentru C3 și pentru Fc, limfocitele B prezintă pe membrană și unii *markeri antigenici de suprafață*. Aceștia au însă calități imunogene slabe, astfel că utilizarea lor pentru diferențierea celulelor B este lipsită de interes practic. În acest sens, nu au putut fi evidențiate aloantigene specifice pentru celula B, iar așa-numitul „antigen specific citoplasmei”, descris la limfocitele B de șoarece, este evidențiabil nu numai în splină, dar și în ficat și rinichi. La șoarece a fost totuși posibil să se prepare un ser imun capabil să diferențieze celulele B și cele T; se consideră că acest ser imun poate discrimina „antigenul leucocitelor din măduva osoasă”, care ar fi specific celulelor B dintr-un anumit organism (sau, în cazul șoarecilor, dintr-un grup de indivizi inbred).

Antigenul specific celulelor B dintr-un organism este *antigenul Ia*, codificat de genele *Ir* asociate MHS. La șoarece, s-a demonstrat că antigenul Ia este produsul genelor *Ir* amplasate între locii *H-2K* și *H-2D* pe cromosomul 17 și se exprimă pe suprafața celulelor B (Murphy și colab., 1976), cu singura excepție posibilă, aceea a regiunii *I-J* care codifică antigene exprimate pe unele limfocite T. La om, antigenele Ia sînt exprimate pe celulele B și sînt codificate de regiunea *I*, legată de locusul *HLA-D*,

¹³⁾ Șoarecii „nude” (dezbrăcați), numiți astfel pentru că sînt lipsiți de păr, provin dintr-o linie mutantă de șoareci, și au drept caracteristică imunologică absența timusului.

¹⁴⁾ Între 2 și 10% din populația limfocitară periferică nu prezintă nici unul dintre markerii specifici pentru celulele B sau T. Asemenea limfocite „nule” (nemarcate) cuprind atît precursorii limfocitelor T și B, cît și așa-numitele celule K implicate în limfocitotoxicitatea față de celulele țintă învelite cu IgG. Celulele K posedă la suprafața lor numai receptori pentru fragmentul Fc al IgG. Limfocitele „nule” cresc ca număr la organisme cu deficiențe imune grave (aplazie timică, imunodeficiențe cu disociere a markerilor celulari etc.).

în afara intervalului dintre *HLA-A* și *HLA-B* de pe cromosomul 6; pentru aceste motive, antigenele Ia la om sînt definite ca *antigene HLA-DRw*. Monocitele circulante periferice de asemenea prezintă antigene de tip Ia (Bodmer, 1978).

Studiul antigenelor *HLA-DRw* a fost realizat cu ajutorul celulelor B leucemice și al unor linii celulare B întreținute *in vitro* (Möller, 1975; Bodmer, 1978). Antigenele de tip Ia au fost izolate de pe membrana celulelor B prin metodele obișnuite de obținere a antigenelor MHS (solubilizare cu detergenți anionici și purificare prin gel-filtrare și cromatografie). Pentru identificarea antigenelor *HLA-DRw* s-au utilizat antiseruri xenogenice, în prealabil adsorbite cu plachete sanguine (pentru eliminarea anticorpilor anti-*HLA-A*, -*B* și -*C*). Asemenea seruri imune adsorbite sînt specifice pentru *HLA-DRw* (Barnstable și colab., 1977) și reacționează specific cu limfocitele B și cu monocitele, iar fragmentele Fab obținute din aceste antiseruri pot bloca citotoxicitatea antiserurilor alogeneice *HLA-DRw* pentru limfocitul B și, de asemenea, pot inhiba reacțiile din culturi limfocitare amestecate (MLC).

În aceste condiții experimentale s-a putut preciza structura antigenelor *HLA-DRw* (fig. 5), drept glicoproteină constituită din două lanțuri polipeptidice: unul mai greu, cu G.M. = 33 000, și altul mai ușor, cu G.M. = 28 000. Cele două polipeptide sînt legate între ele necovalent și ambele sînt glicozate, fiecare polipeptid purtînd cîte 2 molecule oligozaharidice. Molecula glicoproteinică de *HLA-DRw* este implantată în membrana celulară, iar papaina acționează deasupra membranei celulare. Lanțul greu (33 000) poartă un determinant aloantigenic, detectabil prin activitatea aloantigenică a produsului de hidroliză papainică a moleculei *HLA-DRw*. Baza chimică a aloantigenicității, adică diferențele în secvența aminoacizilor constituenți, încă nu este cunoscută.

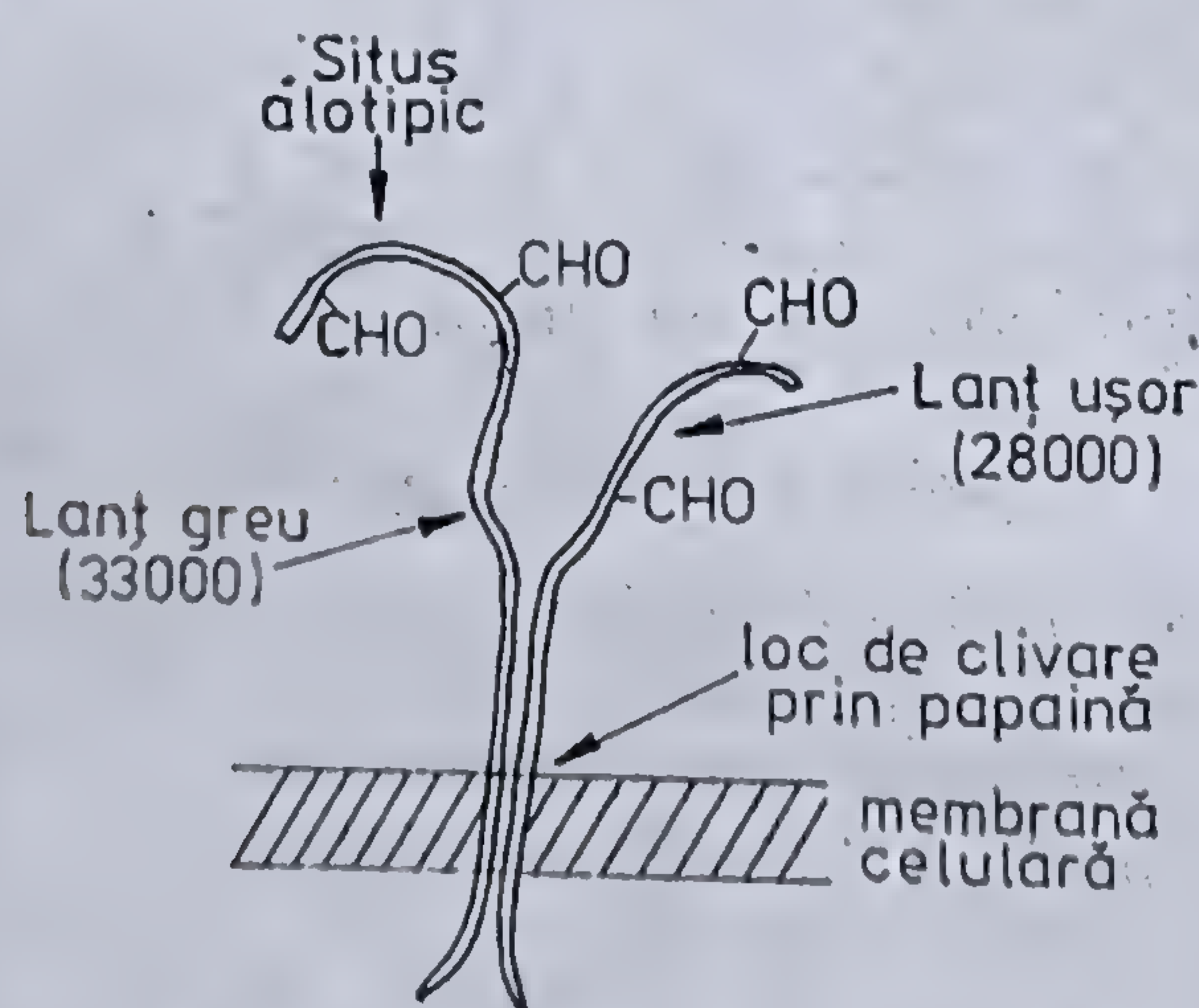


Fig. 5. — Structura probabilă a antigenului *HLA-DRw* de pe limfocitul B (—CHO: locul de fixare a oligozaharidelor).

Antigenele Ia (respectiv *HLA-DRw* la specia umană) dețin o structură asemănătoare cu cea a receptorilor pentru antigen de pe celula T și, în linii generale, cu cea a moleculelor de Ig. Aceste antigene Ia pot constitui markeri de suprafață ai limfocitelor B.

În tabelul nr. 2 sînt prezentate deosebiriile dintre limfocitele B și limfocitele T.

Răspunsul la antigen al limfocitului B este determinat de doi factori: (a) specificitatea pentru antigenul în cauză a receptorilor Ig de

Tabelul nr. 2

Caracterele principale de diferențiere între limfocitele B și limfocitele T

Caracterul	Limfocitul B	Limfocitul T
1. Locul de diferențiere	Bursa lui Fabricius sau echivalentul (țesut limfoid intest.)	Timus
2. Antigene de suprafață	Ia (HLA—DRw la om)	TL, Thy-1, Lyt, 1,2,3 (la șoarece)
3. Receptor pt. antigen	Ig	MHC
4. Alți receptori de suprafață	C3 și Fc de IgG	Fc de IgG (la om : pt. eritrocit de oaie)
5. Mitogeni nespecfici	LPS, <i>Phytolacca</i>	PHA, ConA, <i>Phytolacca</i>
6. Prezența în diferite organe (%) :		
— sânge și limfă (canal toracic)	10—15	85—90
— ganglioni limfatici	15	85
— splină	65	35
— măduva osoasă	10—15	sub 3
— timus	sub 3	peste 97
7. Localizare în ganglioni limfatici	În foliculi, în jurul centrilor germinativi	În ariile timus-dependente
8. Recirculare sanguină	Foarte redusă	Accentuată
9. Durata de viață	Majoritatea au viață scurtă	Cele circulante au viață lungă
10. Sensibilitatea la :		
— iradiere X	+++	+
— ser antilinfocitar	±	+++
— ciclofosamidă (doze mari)	+++	+
— azatioprină	+	+++
11. Funcții	Producere de anticorpi. Producere de anticorpi blocați sau citotoxici pentru grefă (tumoră). Realizează toleranță tirzie și tranzitorie	Reglarea producerii de anticorpi (cooperare sau supresie). Celule efectoare în hipersensibilitate întârziată și în rejecția de grefă (tumoră). Realizează toleranță timpurie și persistentă.

pe suprafața limfocitului; (b) prezența limfocitului T ajutător, în mod particular în cazul antigenelor timus-dependente (TD). Rezultă că, cel puțin în cazul antigenelor TD, mecanismul de activare al limfocitului B implică existența a două categorii de stimuli : unul din partea antigenului și altul din partea limfocitului T ajutător.

Pe această bază a fost elaborată teoria celor două semnale, care consideră că atunci când antigenul interacționează cu receptorii Ig, limfocitul B primește un semnal tolerogen, care se traduce prin reducerea capacității de a sintetiza anticorpi (Bretscher și Cohn, 1970); apare astfel nevoia celui de-al doilea semnal, care este emis fie de o celulă cooperantă (limfocit T în cazul antigenelor TD), fie direct de antigen (în cazul antigenelor timus-independente), datorită structurii sale particulare. Această teorie este mai puțin apreciată în prezent, deoarece — așa cum s-a specificat la limfocitul T — acesta apare drept celula care poate discrimina „self”-ul de „non-self”. Proprietatea limfocitului T de a reacționa la „self” prin

toleranță (Möller, 1975), ar explica pe de o parte mecanismul de eliminare a pericolului formării de autoanticorpi, și pe de altă parte ar contribui la înțelegerea mai bună a rolului limfocitului T ajutător în cooperarea T — B.

O serie de lucrări mai recente ale lui Möller și Cutinho (v. Möller, 1976) demonstrează că antigenele timus-independente (TI) sînt activatori policlonali ai celulelor B, cu acțiune similară polizaharidelor bacteriene (LPS și polizaharidele pneumococice): tuberculina purificată, celule bacteriene integrale, poliene sintetice. Pentru activarea prin aceste tipuri de stimulatori, autorii constată că este suficient *un singur semnal nespecific*, care nu interesează receptorii Ig de suprafață. Antigenul stimulant se fixează pe celule B care au receptori complementari față de respectiva moleculă antigenică, astfel că efectul stimulator nespecific al activatorului se va exercita strict asupra acelor celule pe care s-a fixat. Procesul ar avea astfel ca efect dezvoltarea unei singure clone, producătoare de receptori ce pot fixa respectivul antigen stimulator.

Drept cauză a efectului stimulator al antigenelor TI asupra celulelor B, Möller ia în considerație proprietățile intrinseci ale moleculei antigenelor TI, receptorii Ig de suprafață folosind numai pentru fixarea antigenului; iar în ceea ce privește antigenele TD, consideră că celulele cooperante (limfocitul T ajutător și macrofagul) ar fi cele ce emit semnalul stimulant, receptorilor Ig revenindu-le și în acest caz rolul limitat de legare a celulelor B cu cele T.

Cunoștințele actuale, lărgite, asupra coordonării și rolului antigenelor MHC și Ia la suprafața limfocitelor, ar putea modifica ipoteza semnalului unic elaborată de Möller și Cutinho în sensul implicării receptorilor de tip MHC în calitate de inițiatori ai stimulului nespecific policlonal. Prin fixarea antigenului de către receptorul Ig complementar, moleculele de tip Ia din vecinătate pot fi de asemenea influențate de prezența antigenului și, prin aceasta, ar fi posibil să inițieze stimulul activator pentru diferențiere blastică și proliferare, în absența limfocitului T.

C. Macrofagele

În 1882, Metchnikoff a descris pentru prima oară celulele fagocitare și rolul lor în rezistența organismului la infecții. În prezent, se cunoaște că funcția celulelor fagocitare, în particular a macrofagelor, nu este limitată la distrugerea agenților infecțioși, ci include și participarea la numeroase procese imunologice (v. cap. I, A1 și B).

Macrofagele își au originea în celulele-stem din măduva osoasă. Această celulă-stem, multipotențială, poate da naștere — în condiții de diferențiere încă neprecizate și, posibil, prin mai multe etape intermediare — la promielocite. Prin maturarea acestora se formează monocitele, care sînt libere în circulație. Din vasele sanguine, prin diapedeză, monocitele trec în țesuturi și organe unde se diferențiază în celule fagocitare monoculare specifice organului care le găzduiește: macrofage alveolare în plămîni, histiocite în țesutul conjunctiv, macrofage pleurale, peritoneale, ganglionare etc.; alte monocite sînt fixate de-a lungul sinusoidelor hepa-

tice (celule Küpffer) sau splenice. Diferențierea macrofagică antrenează o creștere a taliei celulare și o mărire a numărului de lizosomi citoplasmatici.

Durata de viață a macrofagelor diferă în funcție de țesutul ce le găzduiește: ea este de 20—40 de zile pentru macrofagele peritoneale, 50 de zile pentru cele alveolare, 60 de zile pentru celulele Küpffer și pînă la peste 100 de zile în țesutul conjunctiv.

În mod obișnuit, monocitul este o celulă care nu se mai divide; totuși, în cazuri speciale, cum sînt granuloamele create prin inocularea subcutană de adjuvant Freund complet, monocitul migrat local se diferențiază macrofagic și apoi începe să prolifereze. Similar, ca urmare a înglobării de micobacterii, ulei sau adjuvanți minerali, macrofagul se poate transforma în celulă gigantă, multinucleată, sau în celulă epitelioidă.

Citoplasma macrofagului conține numeroase mitocondrii, de dimensiuni variabile; de asemenea, conține reticul endoplasmic, ribosomi (a căror densitate este net crescută la macrofagele din focare infecțioase sau după imunostimulare), aparat Golgi, lizosomi numeroși (în monocit aceste formațiuni sînt rare), vacuole pinocitare formate prin invaginarea membranei hialoplasmei. Membrana hialoplasmică prezintă mișcări continue la suprafața macrofagului, care asigură și procesele de endocitare.

Pe membrana de suprafață a macrofagelor pot fi identificați receptori pentru componentele complementului și pentru fragmentul Fc al anticorpilor IgG.

Macrofagele poartă de asemenea antigene de histocompatibilitate specifice (H-2 la șoarece, HLA la om etc.).

Dintre funcțiile macrofagului în procesele de răspuns imun trebuie amintite în primul rînd cele de captare și prelucrare a antigenului. Acesta poate fi fixat la nivelul membranei citoplasmatice a macrofagului, formă în care antigenul devine puternic imunogen (Unanue și Cerrottini, 1975). Macrofagele participă la medierea răspunsului imun datorită capacității lor de a lega produsele celulei T. Feldmann (1972) a evidențiat că, după fixarea unui complex format din antigen și un produs al celulei T, macrofagul poate transfera „ajutorul” celulei B, stimulînd-o. Macrofagele pot de asemenea transfera capacitatea de supresie, atunci cînd sînt „armate” cu un factor provenit de la limfocitul T și sînt stimulate antigenic (Zembala și Asherson, 1974). Acest ultim efect este analog cu mecanismul efector prin care macrofagele devin citotoxice, ca urmare a unei „armări” similare cu limfokină produsă de celula T și a stimulării antigenice (Evans și colab., 1972).

Alte funcții ale macrofagului nu sînt dependente de legarea antigenului și/sau limfokinelor pe membrana sa de suprafață. Din această categorie fac parte procesele secundare fagocitării antigenului, constînd din elaburarea de „RNA imunogen” și de factori imunoregulatori.

Fagocitoza este una din funcțiile biologice principale ale macrofagului, care are ca rezultat degradarea materialelor străine din organism.

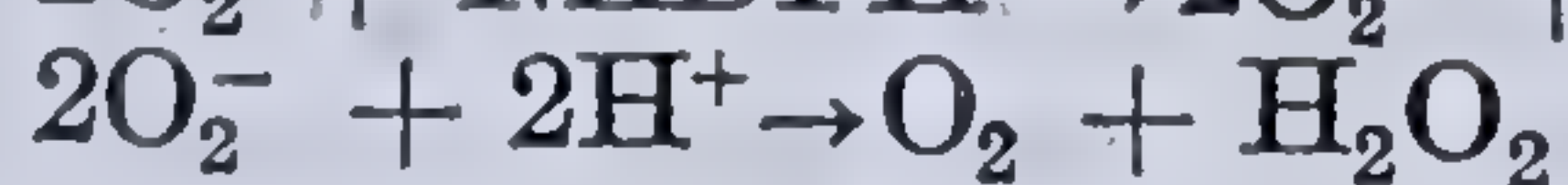
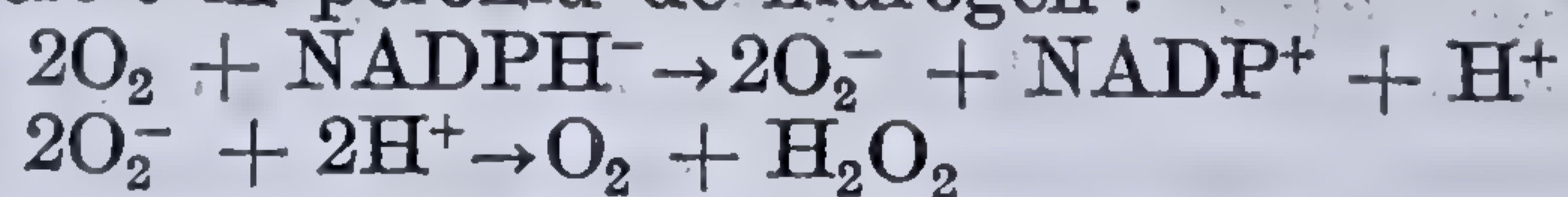
La locul de invazie a unui astfel de corp străin, țesutul liberează substanțe speciale (*factori chemotactici*) ale căror gradient de concentrație (Zigmond, 1974) macrofagele le percep și declanșează fenomene chemotactice (Keller și colab., 1975). Concomitent, agentul invadant este învelit cu anumite proteine tisulare, cunoscute sub numele de *opsonine* și care

sînt molecule de Ig și componenți ai sistemului complement. Acești factori sînt recunoscuți de receptori specifici de pe suprafața macrofagului, fapt care ușurează fagocitoza.

Procesul de fagocitoză propriu-zisă începe prin captarea corpului străin (particulat sau molecular), cu ajutorul membranei hialoplasmei, care învelește materialul de endocitat și îl atrage intracitoplasmic sub formă de vacuolă fagocitară (pinocitară). Aceste vacuole continuă să sufere deplasări intracitoplasmice, pînă ce ajung în zona perinucleară, unde fuzionează cu *lizosomii „primari”*. Formațiunile lizosomale își au originea în cisterna reticulului endoplasmic, de unde sînt preluate de complexul Golgi, care le liberează în citoplasmă. Lizosomii conțin o bogată serie de enzime hidrolazice acide (catepsine, glucuronidaze, nucleaze, fosfataze, lizozim etc.), în stare inactivă. În urma fuzionării lizosomilor cu vacuola pinocitară, enzimele lizosomale devin active, iar formația rezultată constituie *lizosomul secundar* (sau fagosomul). În aceste formații are loc degradarea (digestia) materialului fagocitat (Dingle și colab., 1979).

La distrugerea materialului fagocitat (microorganisme, celule degradate etc.) concură nu numai enzimele lizosomale, ci și o serie de produși bactericizi rezultați dintr-o funcție metabolică deosebită, care se declanșează numai în fagocitul activat și care implică reducerea parțială a oxigenului. Procesele metabolice care duc la liberarea de factori bactericizi sînt caracterizate prin intensificări ale consumului de O_2 , ale producerii de superoxizi (O_2^-) și de H_2O_2 și ale activității șuntului hexozo-monofosfatului (Babior, 1978).

Peste 80% din consumul de O_2 crescut ce apare după activarea fagocitului este destinat producerii de superoxid, care, prin dismutare, este convertit în peroxid de hidrogen:



Acumularea de flavoproteină redusă ($NADP^+$) care rezultă din producerea de superoxid duce la activarea șuntului hexozo-monofosfatic, proces în care glucoza este oxidată în bioxid de carbon și o pentoză, $NADPH^+$ intervenind ca acceptor de electroni (Dingle și colab., 1979).

Blocarea prin rifamicine a procesului de intensificare a șuntului hexozo-monofosforic ca urmare a stimulării macrofagelor (Păunescu și colab., 1971) nu influențează decisiv funcția fagocitară, după cum — invers — blocarea fagocitării prin citocalază B (Root și Metcalf, 1977) nu influențează activarea proceselor metabolice de reducere a oxigenului. Aceste date argumentează pentru o relativă independență a proceselor de înglobare și a celor de reducere metabolică.

RNA imunogen este obținut, prin extracție fenolică, din macrofage care au procesionat antigenul. Extractele obținute sînt capabile să inducă producerea de anticorpi specifici în culturi de celule provenite din ganglioni limfatici și în absența antigenului (Adler și colab., 1966). Anticorpii produși în aceste condiții erau de două tipuri: a) primii, apăruiți după 4—5 zile de cultură, erau 19 S (IgM) și prezentau, pe lângă specificitatea pentru antigen, și alotipul celulelor din exsudatul peritoneal folosite pentru extragerea RNA imunogen; b) al doilea tip de anticorpi, apăruiți la 10—13 zile, erau 7S (IgG) și aveau alotipul celulelor ganglionului limfatic folosit pentru cultură. Nu se observă sinteză de anticorpi

dacă preparatul de RNA imunogen era în prealabil supus acțiunii ribonucleazei.

Lucrările inițiale ale lui Adler, Fishman și Dray au fost reluate de mai mulți cercetători și constituie subiectul mai multor aspecte controversate. Pentru explicarea rezultatelor obținute s-au emis mai multe ipoteze :

a) În ceea ce privește anticorpii IgG, există un consens în a admite că producerea lor este cauzată de prezența în preparatul de RNA imunogen de mici cantități de antigen, a cărui antigenicitate este puternic amplificată de acțiunea adjuvantă a RNA obținut din celulele exsudatului peritoneal. Rolul adjuvant al RNA în inducerea răspunsului imun a fost dealtfel clar demonstrat, iar, mai recent, White și Johnson (1976) au evidențiat că complexe RNA-antigen arată *in vivo* proprietățile unui antigen timus-independent.

b) Producerea inițială de anticorpi IgM cu alotipul donatorului de RNA a fost interpretată de mai mulți autori ca sugerind că producția de anticorpi ar fi realizată de macrofage și nu de limfocite. Dealtfel, în același sens, Bussard și colab. (1970) prezintă date după care celule peritoneale cu caractere de macrofage sînt capabile să sintetizeze anticorpi.

c) Acest mod de interpretare a rezultatelor a constituit obiectul unor controverse, evidențiindu-se faptul că materialul peritoneal de la care s-a pornit în respectivele experimente nu era probabil constituit numai din macrofage, ci și din limfocite. Inițial s-a considerat că, dacă extracția de RNA s-a practicat pe celule aderente la sticlă, aceasta însemna că s-a făcut pe macrofage. Ulterior însă s-a demonstrat că există și limfocite B care aderă la sticlă (Julius și colab., 1973); de asemenea s-a raportat obținerea de RNA imunogen și din ganglioni limfatici, care conțin un număr foarte redus de macrofage comparativ cu cel al limfocitelor.

d) În sfîrșit, mai mulți cercetători care au constatat că RNA imunogen nu are proprietăți de RNA mesager (Gottlieb, 1968) au considerat că în absența acestei calități RNA imunogen nu poate induce sinteza de proteine anticorpi. Mai recent, Bilello și colab. (1976) au adus dovezi conform cărora o parte din molecula de RNA imunogen are proprietăți de mesager.

Oricare ar fi originea (strict macrofagică și/sau limfocitară) a RNA imunogen și oricare ar fi mecanismul său de acțiune (ca mesager, ca adjuvant etc.), un singur lucru este bine precizat : apariția în celulele participante la procesul imun și stimulate antigenic a unui RNA cu capacități imunogene.

Date mai recente din domeniul biologiei moleculare au repus problema RNA imunogen într-o lumină nouă. Astfel, în 1974, Funderburgh și colab. au raportat existența unei sinteze de DNA sensibilă la ribonuclează în celule splenice de șoarece stimulate cu lipopolizaharid. Ulterior, Păunescu și Dănălahe-Dumitrescu (1976) au semnalat că din culturi limfocitare umane în amestec (MLO) se poate extrage un sistem enzimatic, lipsit de celule, sensibil la tripsină și dezoxiribonuclează, care realizează sinteza unui material ce înglobează (^3H)-dATP în prezența unei matrice sensibilă la ribonuclează. Cea mai rațională cale de a explica aceste procese este de a le considera că exprimă o sinteză endogenă de DNA, prin

care materialul DNA sintetizat este transcris după o matrice RNA. Aceasta înseamnă că, la răspunsul imun ce are loc în culturile limfocitare în amestec, participă procese transcripționale inverse, în care sînt implicate molecule de RNA ce servesc drept matrice pentru o sinteză de DNA nou, diferit de cel al genomului propriu al celulei imunocompetentă.

Implicarea *transcripției inverse* în răspunsul imun ar putea contribui la o mai simplă explicare a rolului RNA macrofagic în inducerea imunității.

După cum se știe (Baltimore, 1970 ; Temin și Mizutani, 1970), activitatea polimerazei DNA dependentă de RNA implică un mecanism prin care un RNA structural (care poate fi viral, imunogen etc.) poate insera informația ce o deține într-un DNA genomic al unei celule străine. Faptul că în celulele stimulate ce participă la răspunsul imun au fost puse în evidență activități transcriptazice inverse sugerează că — prin intermediul acestei enzime — un RNA imunogen (care nu trebuie să aibă calități de RNA mesager) poate insera informația imunogenă pe care o deține în genomul celulei imunocompetentă în care a fost acceptat. Acest „transfer intracelular de informație imunogenă” poate contribui atît la explicarea caracterului ne-mesager al RNA imunogen, cît și la reprezentarea memoriei imunologice ca o rezultată a inserției unor noi loci informaționali în cromosomii unor limfocite (Păunescu și Dănălache-Dumitrescu, 1976).

Răspunsul imun din culturile limfocitare amestecate este sensibil la rifamicine (Păunescu, 1970 ; Păunescu și Dănălache-Dumitrescu, 1976). Aceasta sugerează odată în plus existența unei corelații directe între sinteza de DNA dependentă de RNA și reacțiile de răspuns imun, precum și posibilitatea ca la procesul imunogen să participe molecule de RNA imunogen, care — transferate unei celule limfoide virgine — va induce sensibilizarea specifică a acesteia.

O astfel de ipoteză este susținută și de lucrările care au demonstrat că sinteza de anticorpi specifici poate fi indusă prin transfer de RNA informațional de la celule donatoare stimulate antigenic la limfocite virgine (Jachertz, 1971 ; Bell și Dray, 1971). Procesul este independent de transcripția directă (mediată de polimeraza RNA dependentă de DNA), dar este dependent de transcripția inversă (mediată de polimeraza DNA dependentă de RNA), deoarece prezența derivaților de rifamicină blochează inducerea sintezei de anticorpi prin transfer de RNA informațional (Păunescu, 1980).

Recunoașterea imună a unui antigen este un proces complex, la care participă atît macrofagele, cît și limfocitele. Macrofagelor le revine rolul esențial în recunoașterea „timpurie” a antigenului așa cum rezultă și din faptul că acele antigene care sînt legate de macrofage devin bune imunogene, în timp ce antigenele solubile, nefixate pe macrofage, duc de obicei la dezvoltarea toleranței (Unanue, 1970). Macrofagele activate cu antigen dovedesc capacitatea de a atrage și de a fixa limfocite mici care, ulterior, proliferază și formează plasmocite secretoare de anticorpi specifici (Unanue și Calderon, 1975).

Rolul macrofagelor în recunoașterea antigenului și în dezvoltarea răspunsului imun a fost demonstrat și în cazul imunității mediată celular, constatîndu-se că pentru inducerea de limfocite T citotoxice în

MLC este indispensabilă prezența macrofagelor (Ritter și colab., 1975). Adăugarea de ser antimacrofagic blochează proliferarea celulelor T și nu permite diferențierea de limfocite T citolitice (v. cap. III, C).

Pentru inițierea răspunsului imun este suficient contactul dintre limfocite și macrofagul ce a fixat antigenul, cu condiția ca celulele să fie histocompatibile. Cu macrofage semialogene, nivelul de stimulare a limfocitelor se reduce la jumătate.

Inițierea răspunsului imun necesită prezența macrofagelor, fapt demonstrat *in vitro* pentru toate tipurile de răspuns imun, și anume: răspunsul prin producere de anticorpi față de antigene timus-dependente (Mesier, 1967), ca și față de antigenele timus-independente (Chused și colab., 1976); transformarea celulei T stimulată prin antigene comune, prin aloantigene și mitogeni (Wood, 1977); producerea de limfokine (Wahl și colab., 1975); generarea de celule T citotoxice (Wagner și colab., 1972).

Mecanismul sau mecanismele prin care macrofagele contribuie la inițierea răspunsului imun nu sînt în totalitate clarificate. Este indiscutabilă corelația dintre preluarea, fixarea și procesionarea parțială a antigenului de către macrofage, de pe o parte, și inițierea răspunsului imun, pe de altă parte. Dar există și numeroase alte date care sugerează participarea și a altor elemente și procese macrofagice la declanșarea răspunsului imun.

S-a sugerat (Wood, 1977), spre exemplu, că enzimele hidrolitice lizosomale, stimulate și liberabile de macrofage în urma procesului de fagocitare a antigenului, pot stimula limfocitele; această ipoteză se bazează pe datele experimentale (Giesler și colab., 1976) care au evidențiat că sub acțiunea mai multor hidrolaze (tripsină, chimotripsină, pronază, elastază) are loc stimularea transformării limfocitelor și producere de anticorpi.

O activitate similară pare să prezinte filtratele culturilor de macrofage, care sînt capabile să înlocuiască rolul mediator al macrofagelor în culturile limfocitare amestecate (MLC) (Bach, 1978).

Erb și Feldmann (1975) au descris un factor genetic și un alt factor macrofagic nespecific, încă insuficient caracterizați, care sînt capabili să faciliteze diferențierea timocitelor în limfocite T ajutătoare.

Un alt grup de factori secretați de macrofage și care sînt implicabili în inițierea răspunsului imun sînt componentele C1q, C2, C3 și C4 sintetizate și eliberate de monocite (Colten, 1976). Dintre acestea, componenta C3 a fost demonstrată ca participînd la inițierea răspunsului imun (Dukor și Hartman, 1973).

Este evident că o serie de produse secretate de macrofag pot modula inițierea răspunsului imun. Majoritatea acestor factori pot fi considerați ca „monokine” (Wood, 1977).

Rolul monokinelor în inițierea răspunsului imun, explicit sugerat de datele menționate, trebuie rostrîns la o categorie mai mică de produse secretate de macrofage. Pe de o parte este evident că nu orice monokină deține *in vivo* un rol imunoreglator; pe de altă parte, neexistînd dovezi că toate monokinele sînt produse de o singură celulă, este probabil că unii dintre acești factori sînt eliberați de anumite subclase specializate de macrofage.

Dintre monokinele a căror participare la inițierea răspunsului imun a fost bine argumentată trebuie citat *factorul activator al limfocitelor*, descoperit de Gery în 1972 și parțial purificat și studiat ulterior (Gery și Handschumacher, 1974). Această monokină este o proteină cu G.M. 15 000, sensibilă la chimotripsină, care este secretată de macrofage umane și de macrofagele peritoneale și splenice de șoarece. Are proprietatea de a stimula transformarea timocitelor și limfocitelor T periferice, în prezența antigenului, realizând inițierea răspunsului imun.

O altă monokină, denumită *factorul activator al limfocitelor B*, este capabilă să stimuleze apariția celulelor producătoare de anticorpi în culturi de celule lipsite de limfocite T. Acest factor a fost inițial identificat de Schrader (1973) în supernatantul macrofagelor peritoneale de șoarece, iar activitatea biologică a supernatantului a fost testată în culturi de splenocite de la șoareci atimici (șoareci „nude”) stimulate cu gammaglobuline de găină. Wood (1977) a obținut un factor similar din macrofage umane (monocite aderente și cu capacități fagocitare, stimulate cu endotoxină). Stimularea limfocitului B prin această monokină se realizează și în absența celulelor T ajutătoare, însă limfocitele B stimulate prin factorul macrofagic sînt diferite de cele stimulate de celulele T funcționale (Wood, 1977). Întrucît experiențele au fost întreprinse în culturi de limfocite de la șoareci „nude”, care nu conțin celule T funcționale, dar pot conține celule T imature, nu se poate exclude ipoteza că factorul macrofagic activator al limfocitelor B poate funcționa prin „activarea” celulelor T nefuncționale (imature). Este de asemenea posibil ca această monokină să acționeze direct pe limfocitul B, dar simultan cu celula T.

Activitatea efectoare a macrofagelor este evidentă în infecțiile cu germeni patogeni, unde se dovedesc capabile să distrugă agentul invadant. Această activitate este dependentă de un stimul specific declanșat de limfocitele sensibilizate la antigenul respectiv. Asemenea limfocite T sensibilizate secretă mediatorii farmacodinamici (*limfokine*), dintre care unii activează macrofagele (v. cap. II, A). Astfel, factorul inhibitor al migrării macrofagelor a fost găsit că, în afara efectului de imobilizare, exercită acțiuni multiple asupra macrofagelor (David, 1975), și anume: le mărește aderența, activează mișcarea valurilor membranei, intensifică oxidarea glucozei, mărește numărul de granule lizosomale, amplifică potențialul bactericid și activitatea tumorocidă a macrofagelor (Păunescu, 1980).

Dealtfel, așa cum a arătat Mackaness (1969) într-o serie de experiențe inițiale, macrofagele provenite de la animale cu infecții cronice (tuberculoză, listerioză) sînt net mai eficiente antibacterian decît cele normale: ele omoară rapid bacteriile care constituie agentul cauzal al infecției. Activarea macrofagelor nu este un proces imunologic strict specific, deoarece macrofagele provenite de la un organism cu infecție tuberculoasă sînt bactericide și față de alți germeni, neînrușiți cu bacilul tuberculozei, ca și față de celule tumorale sau alte celule „non-self” (ca cele de prin intermediul mediatorilor eliberați de limfocite sensibilizate (Păunescu, 1980).

Activarea macrofagelor poate fi obținută și sub acțiunea — *in vivo* sau *in vitro* — a unor variate substanțe (endotoxină, zimosan, agar, tio-

glicolat, sulfat de dextran, pereți celulari de streptococ grup A etc.), toate avînd și capacitatea de a activa sistemul complement pe calea alternativă. Dacă însă administrarea unor astfel de substanțe se efectuează la un organism în prealabil de complementat, atunci nu mai are loc activarea macrofagelor (Pepys, 1978), ceea ce pledează pentru implicarea sistemului complement în procesul de activare a macrofagelor. În același sens, s-a observat — *in vitro* — că macrofagele pot fi activate dacă sînt incubate fie cu ser sanguin în care complementul a fost în prealabil activat, fie direct cu componenta activă C3b; în schimb, serul de complementat nu poate activa macrofagele (Păunescu, 1980).

Macrofagele activate manifestă o puternică intensificare a capacităților bactericidă și citocidă antitumorală, concomitent cu creșterea sintezei de hidrolaze acide lizosomale, cu secreția de proteaze neutre (care amplifică procesul inflamator local), și cu accentuarea consumului de oxigen și a producerii de superoxizi.

Complexitatea proceselor de activare a funcției fagocitare a macrofagelor la mamifere și la alte organisme ce posedă sistem limfocitar evidențiază, sub aspect filogenetic, perfecționarea și specializarea selectivă a funcției endocitare de bază a celulei. Macrofagul devine, la mamifere, o celulă înalt diferențiată și specializată atît pentru captarea corpurilor străini din organism, cît și pentru recunoașterea determinantilor antigenici, ceea ce antrenează participarea acestor celule la procesele de supraveghere imună (v. cap. III, G), la cooperarea necesară declanșării producerii de anticorpi (v. cap. III, A și II, E), la exprimarea hipersensibilității întîrziată (v. cap. III, D) etc.

D. Antigenele

În sensul clasic al termenului, antigen este orice substanță capabilă să inducă formarea de anticorpi și să reacționeze specific cu aceștia. Această definiție trebuie însă completată prin includerea proceselor imune care sînt declanșate de antigene, dar nu implică participarea anticorpilor (de exemplu, hipersensibilitatea celulară), precum și a proceselor care conduc la toleranță imună și care de asemenea sînt induse de antigene.

În sensul larg al termenului, prin antigene trebuie înțelese acele substanțe care pot induce un *răspuns imun*, adică rezultanta unui complex de procese biologice care includ proliferarea limfocitară și sinteză de receptori moleculari și/sau celulari pentru antigenul respectiv.

De obicei fiecare moleculă de antigen are mai multe configurații sterice care pot fi complementare situsurilor de combinare ale moleculelor de anticorp și care sînt definite ca *determinanți antigenici*.

Conform definiției acceptată, molecula de antigen participă la două procese relativ independente: (a) inițierea producerii de receptori moleculari (anticorpii) și/sau celulari (limfocite sensibilizate); (b) realizarea reacției dintre antigen și receptorii specifici. Fragmentele de antigen care dețin determinanți antigenici specifici (așa-numitele *hapten*) participă efectiv la reacția cu anticorpii, dar nu pot iniția producerea acestora nici chiar în prezența unui adjuvant. Pentru a putea induce producerea de anticorpi — și a deveni astfel substanță *imunogenă* — o haptenă trebuie să

fie legată covalent de o moleculă mai mare, care îndeplinește astfel funcția de purtător al haptenei. În cazul reacției cu anticorpii, partea din molecula antigenică ce deține specificitatea este haptena; în cazul reacției cu receptorii limfocitului sensibilizat (spre exemplu în hipersensibilitatea întârziată), specificitatea revine întregii molecule imunogene, purtătorul dezvoltând și el reacții, dar mai reduse, iar haptena fiind lipsită de capacitatea de reacție.

În doze mari, unele antigene pot induce toleranță imună; acestea sînt definite ca *tolerogene*.

Imunogenicitatea unui antigen depinde atît de structura chimică a moleculei sale, cît și de alți factori, printre care cei mai importanți sînt:

a) *Doza administrată*. Dozele mici stimulează producerea de anticorpi cu înaltă specificitate și afinitate puternică, cum sînt anticorpii IgG la cobai și cei IgE la om, responsabili de hipersensibilitatea imediată. Aceleași doze mici de antigen stimulează eficient și celulele T de memorie, astfel că acestea se pot dezvolta chiar în absența unor anticorpi circulanți detectabili sau a unor manifestări de imunitate mediată celular. Micimea dozei de antigen capabilă să manifeste imunogenitate depinde însă, în ultimă instanță, de structura chimică a moleculei antigen; astfel, la rozătoare, doza minimă care poate declanșa producere de anticorpi este de 10^{-11} mg pentru endotoxină și de 10^{-1} mg pentru albumina serică bovină.

b) *Calea de administrare* poate influența mult imunogenitatea tuturor sau unora dintre substanțele antigenice. Astfel, spre exemplu, calea perorală este de evitat din cauza degradării enzimactice gastrointestinale a antigenului. În schimb, calea intraperitoneală este adesea cea mai recomandabilă, deoarece antigenul poate veni rapid în contact cu celulele imunocompetente din ganglionii limfatici regionali, fiind asigurată o bună resorbție a antigenului. Căile intradermică, subcutanată și intramusculară, ca și cea intravenoasă, dau de asemenea rezultate satisfăcătoare pentru majoritatea antigenelor. Anumite căi de administrare sînt însă singurele accesibile pentru anumite antigene, cum este cazul poli-D-alaninei, imunogenă la iepure numai pe cale intradermică, sau cazul alergenelor, pentru care calea respiratorie este cea de preferat.

c) *Specia animală* poate limita imunogenitatea antigenelor. Astfel, un același antigen poate dezvolta cu ușurință reacții de hipersensibilitate întârziată la cobai și mult mai dificil la șoarece. De asemenea, în funcție de specie, unele substanțe pot fi imunogene și altele nu, limitarea fiind determinată de structura genetică a speciei.

Există de asemenea o *specificitate de specie* și chiar *de organ*, care influențează imunogenitatea unei substanțe și care evidențiază că un antigen obținut dintr-un organism anumit este cu atît mai imunogen cu cît individul căruia i se administrează aparține unei specii mai îndepărtate. Din acest punct de vedere, antigenele pot fi clasificate ca *eteroantigene* (cu imunogenitate între specii), *aloantigene* (cu imunogenitate între grupuri de indivizi ai unei aceleiași specii) și *autoantigene* (cu imunogenitate pentru alte organe sau teritorii ale unui același organism). În noțiunea genică de pe limfocite T (antigenelor Lyt, Thy 1, LT etc.), deoarece se pot identifica cu precădere într-un anumit organ, țesut etc., fiind susceptibili de a iniția, în anumite condiții, producerea de autoanticorpi.

Unele *antigene*, denumite *heterofile*, sînt prezente simultan la specii foarte variate. Acesta este cazul *antigenelor Forssman*, care sînt prezente pe eritrocitele unui mare număr de specii (oaie, capră, cal, cîine, cobai), ca și la unele microorganisme (Mesrobeanu și Păunescu, 1968); ele sînt însă absente la iepure și bou, iar la om sînt prezente numai la indivizii cu grup sanguin A și AB.

d) *Administrarea în asociere*. Dacă două sau mai multe antigene sînt administrate simultan, atunci are loc un efect sinergic asupra producerii de anticorpi. Dacă însă administrarea se face la cîteva zile interval, atunci are loc o „competiție antigenică”, răspunsul la antigenul administrat la urmă fiind mult scăzut.

Administrarea antigenului împreună cu un *adjuvant imunologic* crește răspunsul imun, ca urmare a stimulării amplificate a limfocitelor B și T și a macrofagelor.

Administrarea în asociere a dobîndit un rol practic deosebit în cadrul acțiunilor de vaccinare profilactică sau terapeutică.

Principalele categorii de substanțe antigenice. Antigenele pot fi grupate după mai multe criterii: după origine, se pot deosebi antigene virale, bacteriene, parazitare, nucleare, citoplasmice, de membrană, de plante, mamifere etc.; sau: antigene naturale, antigene sintetice sau semi-sintetice (artificiale); după structura lor, se pot deosebi antigene proteice, polizaharidice, lipidice, nucleinice etc.

Antigenele proteice sînt cele mai numeroase deoarece practic orice polipeptid cu o talie suficient de mare (peste 1 000 daltoni) este imunogen. Capacitatea lor imunogenă crește proporțional cu greutatea moleculară. Agenții fizici (căldura), chimici (aldehide) sau enzimatici (proteaze) de obicei modifică specificitatea antigenică a unei proteine, antrenînd adesea și o reducere a imunogenității lor.

Dintre antigenele proteice mai des utilizate în studiile de imunologie trebuie amintite lizozimul și ribonucleaza ale căror structuri primare (secvența aminoacizilor), secundare și terțiare sînt cunoscute. *Lizozimul* conține un singur lanț polipeptidic constituit din 129 aminoacizi, avînd G.M. = 14 500 daltoni și prezentînd doi determinanți antigenici principali: unul, amplasat între aminoacizii din pozițiile 57—107 și realizînd circa 12% din specificitatea moleculei; al doilea, asigurînd 50% din specificități, include aminoacizii din pozițiile 7—27 și 122—129 (Sela, 1974). *Ribonucleaza* conține 124 aminoacizi și are G.M. = 14 000. Sub acțiunea unei proteaze speciale, subtilizina, molecula de ribonuclează este clivată în două fragmente inegale: „peptidul S”, conținînd primii 20 aminoacizi, și „proteina S”, corespunzînd pozițiilor 21—104; ambele fragmente pot neutraliza anticorpii anti-RNA-ază, fără ca vreunul din ele să fie și imunogen. În schimb, dacă molecula de ribonuclează este în prealabil oxidată (cu acid performic) și apoi scindată enzimatic, peptidele ce corespund pozițiilor 38—61 și 105—124 sînt nu numai blocante pentru anticorpi, dar și imunogene (Weir, 1973). Această constatare, obținută cu o substanță lipsită de tirozină (cum este ribonucleaza oxidată), demonstrează că nu se poate corela imunogenitatea unui antigen de prezența în moleculă a unor aminoacizi speciali, așa cum s-a presupus în trecut.

Antigenele polizaharidice prezintă unele calități particulare, printre care faptul că, pentru a fi imunogene, trebuie să se prezinte cuplate cu

alte structuri chimice (acesta este cazul lipopolizaharidului obținut din endotoxina bacteriilor Gram-negative, al polizaharidelor pneumococice, al glicoproteinelor celulare etc.). Polizaharidele sînt însă foarte eficiente haptene și, în cazul unui mare număr de substanțe naturale sau artificiale, asigură specificitatea antigenică.

Diversitatea structurală a polizaharidelor provine dintr-o serie de modificări chimice, frecvent întîlnite, ale moleculei: unitatea ozidică poate fi înlocuită prin funcții alcool simple sau multiple (glicerol, ribitol), care, la rîndul lor, pot fi substituite prin metil, acetil, amino, acetilamino; ele pot fi reduse (dezoxizaharuri) sau oxidate (acizi uronici), pot prezenta izomeri D și L sau poziții anomere alfa ori beta la anumite legături, pot prezenta ramificații ale polimerului axial (dextrani, levani) etc. (Mesrobianu și Păunescu, 1968).

Specificitatea haptenică a polizaharidelor este adeseori determinată de un anumit *zahar imunodominant* (Sela, 1974). În acest sens pledează faptul că polizaharidul specific de grup AB este coprecipitabil de seruri anti-A și anti-B, sugerînd existența ambelor specificități A și B pe același poliozid. Rezultate analoge s-au obținut la salmonelle, unde se poate demonstra existența mai multor determinanți antigenici pe același lanț polizidic. Dacă însă reacțiile de inhibiție imună se execută cu cantități egale din fiecare zaharid component al poliozidului, se observă că unul din zaharuri inhibă mai bine decît ceilalți. Acest zahar „imunodominant” este amplasat de obicei la capătul lanțului lateral, așa cum este cazul glucozei în structura factorului 1 la *Salmonella*; uneori, însă, zaharul imunodominant poate fi localizat în interiorul polimerului, așa cum este cazul acidului glucuronic în polizaharidul pneumococic S-III.

Studiile la iepuri, întreprinse în special de Kabat și colaboratori, au evidențiat însă că zaharul imunodominant este în multe cazuri dependent, în ceea ce privește reactivitatea sa, de încă cel puțin un alt zahar, cu care este legat. În acest sens, s-a observat că două poliozide de *Salmonella* care aveau lanțuri glucozidice laterale identice, dar care nu erau fixate pe un același carbon galactozic, nu produc reacții serologice încrucișate. Această constatare explică pe de o parte de ce două poliozide care au lanțuri laterale neidentice dar legate identic pot da reacții încrucișate, și, pe de altă parte, de ce un zahar imunodominant legat de o proteină (purător) nu induce anticorpi reactivi și cu poliozidul ce conține respectivul zahar imunodominant.

Antigenele lipidice sînt constituite din lipide cuplate fie cu proteine, fie cu poliozide (lipidele pure nu sînt imunogene). Molecula lipidică deține rol de haptenă; spre exemplu, se pot obține anticorpi antilecitină, anticefalină, antiolesterol etc.

Antigenele nucleice sînt presupuse a se manifesta în anumite boli cu componentă imună, cum este lupusul eritematos sistemic (v. cap. VII, C), unde se pot identifica anticorpi anti-DNA. Pentru producerea experimentală de anticorpi anti-acizi nucleici s-au imaginat metode de cuplarea acizilor nucleici cu o proteină (spre exemplu, albumina serică) motivată poate lega necovalent, prin punți electrostatice, acizii nucleici fără

denaturare ; asemenea conjugați antigenici, inoculați în adjuvant Freund complet, pot induce anticorpi anti-DNA, anti-RNA sau anti-polinucleotidici.

Antigenele artificiale sînt folosite pentru studiile de detaliu privind substratul chimic al specificității și imunogenicității. Asemenea antigene artificiale se obțin prin cuplarea la proteine a unor polipeptide sintetice (cu structură variată după dorință), a unor grupări haptenice speciale (dinitrofenol = DNP, trinitrofenol = TNP, dinitroclorbenzen = DNCB), a unor oligozaharide etc.

Utilizarea polipeptidelor sintetice pentru studii imunologice a permis obținerea unui număr important de date privind caracterele chimice structurale de care depinde imunogenitatea unei substanțe. Astfel :

a) Polipeptidele sintetice sînt imunogene cînd greutatea lor moleculară depășește 4 000 daltoni. Există însă și excepții : oligolizina este imunogenă cînd are cel puțin 10 molecule de aminoacizi, iar derivații DNP la numai 7 molecule.

b) Homopolimerii ce conțin un singur tip de aminoacid nu sînt de obicei imunogeni. Excepție fac polimerii de L-prolină, L-glutamină, L-arginină și L-lizină care sînt slabi imunogeni pentru cobai și iepure. Nici copolimerii ce conțin doi aminoacizi nu sînt de obicei imunogeni, mai ales la șoarece și om. În schimb, polimerii ce conțin trei sau mai multe feluri de aminoacizi sînt imunogeni buni pentru toate speciile. Imunogenicitatea este intensificată de prezența aminoacizilor aromatici.

c) Inversarea secvenței a doi aminoacizi poate afecta nu numai specificitatea polipeptidului, dar chiar și imunogenicitatea sa (Sela, 1974). Astfel, secvența Tyr-Glu este imunogenă numai cînd este localizată la capătul terminal al lanțurilor laterale sau în interiorul unora dintre aceste lanțuri.

d) Structurile secundare și terțiare ale polimerului nu influențează imunogenicitatea, dar sînt determinante pentru specificitatea antigenică. Dealtfel, structura determinantilor antigenici nu contribuie decît rareori la imunogenitate.

e) Configurația optică D-L a aminoacizilor prezenți în polimer este importantă : polimerii L sînt imunogeni foarte buni, în timp ce polimerii D sînt slabi imunogeni dar buni tolerogeni ; prezența în molecula peptidului a unei cantități de numai 5 % D-aminoacizi pe lanțurile laterale reduce practic imunogenicitatea moleculei, în timp ce plasarea D-aminoacizilor pe peptidul axial este lipsită de influență.

f) D-peptidele, slab imunogene, se comportă ca *antigene timus-independente*, în timp ce L-peptidele induc răspuns de tip timus-dependent. Peptidele enantiomeri, de formă LD, DL și LL sînt timus-independente (Sela, 1974). Între polimerii D și L nu au loc reacții încrucișate, chiar dacă au secvențe identice ale moleculelor.

g) Din punct de vedere chimic și *antigenele timus-independente* naturale au o structură repetitivă a determinantului lor antigenic (tabelul nr.3), care apare determinantă pentru capacitatea de a stimula limfocitele B în absența limfocitului T ajutător. Aceasta rezultă și din faptul că degradarea structurii repetitive transformă antigenele timus-independente în antigene timus-dependente.

Tabelul nr. 3

Principalele antigene timus-independente naturale

Antigenul	Structura repetitivă	Greutatea moleculară
Lipopolizaharidul endotoxinei O (LPS)	Oligozaharid	10^7
Polizaharid pneumococic (S-III)	Acidul glucozo-glucuronic (acid celobiuronic)	2×10^7
Flagelina polimerizată (POL)	Proteică	10^7
Levan nativ (LE)	Fructoza	2×10^7

h) Între condițiile de imunogenitate ale unui antigen și tipul de răspuns imun pe care îl declanșează nu există o concordanță. O contribuție importantă la elucidarea acestor fenomene au adus studiile lui Schlossman (1972), care a folosit drept antigene polimeri de lizină, conjugați sau nu cu DPN, pe care i-a inoculat la cobai și a testat apoi producerea de anticorpi (fenomen Arthus) și de limfocite T sensibilizate (hipersensibilitate întârziată). Rezultatele obținute au arătat că, pe când un polimer de L-lizină este imunogen numai când conține cel puțin 8 molecule de lizină, dacă L-lizina este cuplată cu DPN, atunci conjugatul α -DNP-tri-L-lizina (sau α ,DNP-Lys 3) este capabil să inducă producere de anticorpi, iar conjugatul cu 7 molecule de L-lizină (α , DNP-Lys 7) poate induce atât producere de anticorpi, cât și instalarea stării de hipersensibilitate întârziată.

Polimerii cu 8, 9, ... molecule de L-lizină sînt de asemenea imunogeni și pentru producerea de anticorpi, ca și pentru hipersensibilitatea întârziată. Dacă în acești polimeri se introduce o moleculă de D-lizină la o extremitate (de ex : α , DNP-L₇DL sau α ,DNP-LDL₇), nu au loc modificări ale imunogenității ; în schimb, introducerea aceleiași molecule de D-lizină în mijlocul polimerului L-lizinic (de ex : α ,DNP-L₄DL₄) duce la abolirea imunogenității pentru hipersensibilitatea întârziată.

A fost observată și situația inversă, în cazul conjugatului dintre azobenzen arsonat și tirozină (5 ABA-Tyr), cu G.M. = 409, care stimulează numai reacțiile de hipersensibilitate întârziată, fără a putea induce producerea de anticorpi.

Aceste date sugerează că recunoașterea determinantului antigenic (oligolizină) de către limfocitul T și/sau B este mai importantă decît poziția sa haptenică sau decît tipul de legare a determinantului.

Determinanți antigenici similari sau identici pot induce atât producerea de anticorpi cît și hipersensibilitatea întârziată (cel puțin în cazul sistemului DNP-Lys). Dar, în timp ce pentru stimularea limfocitului B pare suficient ca limfocitul T să recunoască și să lege acel antigen care este recunoscut și de celula B, în cazul stimulării hipersensibilității celulare limfocitul T este capabil de un potențial de discriminare încă mai precis.

Un interes particular, atât sub aspect biologic general, cât și din punctul de vedere al practicii medicale, îl prezintă mai multe grupuri de antigene speciale, cum sînt cele de grup sanguin, de transplantare și cele tumorale.

Antigenele de transplantare sînt legate de sistemul major de histocompatibilitate (v. cap. I, E).

Antigenele de grup sanguin, produse în eritroblast, sînt detectabile pe suprafața membranei eritrocitare. Ele sînt genetic induse și sînt independente de aloantigenele de membrană: sînt produse de exprimare a activității genice fie direct, fie prin intermediul unor enzime, ca transferazele glicozilice ale grupului ABO. Produsele acestor gene sînt diferite și au fost grupate în sisteme ce corespund la diferite unități genice.

Substanțele de grup sanguin sînt antigenice și imunogene, fiind capabile să stimuleze producerea de anticorpi, proprietate care stă la baza proceselor de aloimunizare în cursul sarcinei sau transfuziilor.

Antigenele tumorale corespund structurilor particulare dezvoltate pe celulele tumorale, ca urmare a procesului de malignizare; ele nu sînt prezente la celulele normale similare, cu aceeași localizare și corespunzînd aceleiași stadiu de dezvoltare ontogenetică (v. și cap. XII, A).

Antigenele specific tumorale pot fi localizate intracelular, extracelular (antigene solubile) sau pe membrana celulei tumorale, această ultimă categorie fiind cea mai importantă din punct de vedere imunologic, deoarece organismul poate recunoaște asemenea antigene drept „non-self”, dezvoltînd răspuns imun.

Multe antigene tumorale de suprafață au fost identificate ca *antigene de diferențiere*, reprezentînd structuri specifice ale membranei celulare dobîndite în timpul ciclului de diferențiere al celulei. Un exemplu în acest sens îl constituie antigenele TL de pe suprafața timocitului cortical, antigene care în mod normal dispar la limfocitul T matur, extratimic. În anumite forme de leucemie, asemenea antigene au fost identificate la suprafața limfoblaștilor leucemici.

Un alt caz de antigen de diferențiere îl constituie *antigenele carcinoembrionare*, care — în mod normal — sînt prezente numai pe celulele embrionare, într-un anumit stadiu de dezvoltare, fiind absente la adult. Reaparitia lor pe celulele tumorale pare să fie foarte frecventă. Nu se cunoaște dacă antigenele carcinoembrionare contribuie direct la malignizare sau sînt numai o expresie a acesteia. Pe lîngă α -fetoproteina din tumorile hepatice primitive și antigenele carcinoembrionare din tumorile de colon și din alte manifestări maligne, la om au fost identificate asemenea antigene și în stări patologice nemaligne. Antigenele carcinoembrionare sînt slab imunogene, iar reacțiile de răspuns imun ale organismului purtător de tumoră sînt mult prea reduse pentru a putea induce reacție

Antigenele tumorale virale sînt puternic imunogene. Ele apar la suprafața celulelor malignizate ca urmare a infecției cu virusuri RNA sau DNA oncogene (adenovirusuri, polioma, SV 40, grupul virusurilor herpetice asociate limfomului Burkitt etc.). Antigenele virale tumorale sînt dependente de genomul viral și sînt identice pentru toate celulele infectate cu același virus, indiferent de localizarea lor. Asemenea antigene pot fi preparate în culturi de celule, devenind astfel posibilă realizarea de vaccinuri utilizabile în terapia sau chiar profilaxia acestor tumori.

Identificarea antigenelor specific tumorale este importantă atât din punct de vedere teoretic cât și practic. Exprimarea acestor antigene poate fi direct corelată cu anomalia care duce la transformarea malignă. O structură anormală a membranei celulare modifică relațiile dintre respectiva celulă și mediul înconjurător, antrenând o alterare a proceselor de recunoaștere și semnalelor de recunoaștere. Concomitent aceste structuri alterate pot constitui ținta reacțiilor imune antitumorale prin care organismul este capabil să-și organizeze apărarea.

E. Immunoglobulinele

Anticorpii sînt molecule de imunoglobulină (Ig), sintetizate de limfocite B și de celule formatoare de anticorpi — plasmocitele — care rezultă prin diferențierea limfocitelor B stimulate de antigenul specific. Principala caracteristică a fiecărei molecule de Ig este capacitatea sa de a reacționa *specific*, cu un *anumit* antigen, față de care posedă o structură complementară (*situs de combinare*). Reacția respectivă este însoțită de formarea unui *complex antigen-anticorp*, care poate fi pus în evidență deoarece fie că prezintă o stare de echilibru modificat și precipită, fie că acționează asupra celulei pe care este fixat și produce efecte biologice caracteristice (activare limfocitară, liberare de mediatori de tip histaminic, fixare și activare a complementului etc.). Printre efectele biologice caracteristice ale reacției antigenului cu molecula corespunzătoare de Ig, trebuie subliniat în primul rînd acela care induce transformarea blastică și proliferarea selectivă a limfocitului B ce poartă imunoglobulina; efectul are ca rezultat formarea unei *clone de limfocite*, în care toate celulele sintetizează același tip de moleculă de Ig. Existența efectelor biologice induse de molecula de Ig ce reacționează cu antigenul arată că — în afară de situsul combinativ, care permite recunoașterea și fixarea antigenului — molecula de Ig prezintă încă cel puțin o altă zonă reactivă, prin care asigură inducerea efectelor biologice. Structura situsului de combinare trebuie să fie diferită de cea a situsului de efector, așa cum rezultă din faptul că pot fi identificați anticorpi cu specificitate comună, față de același antigen dar cu efecte biologice variate: aglutinanți sau citolitici, anafilactizanți, inductori de reacții de hipersensibilitate, capabili să activeze complementul, să pătrundă diaplacentar etc. Amplasarea distinctă, pe o aceeași moleculă de Ig, a situsului de combinare cu antigenul și, separat, a celui de efector, rezultă și din faptul că, în timp ce numărul de funcții efectoare (și deci diversitatea situsurilor efectoare) este limitat, numărul de antigene ce pot fi recunoscute și fixate (și deci diversitatea situsurilor de combinare) este extrem de mare, de ordinul a 10^7 .

Aceste date au impus, încă de la început, recunoașterea unei accentuate *eterogenități* (sau *polimorfism*) pentru moleculele de Ig (Gheție, 1975). Eterogenitatea a fost de altfel evidențiată inițial prin proprietățile fizico-chimice variate ale moleculelor Ig: greutate moleculară, coeficient de sedimentare, mobilitate electroforetică, precipitări cu variate săruri, cromatografie pe DEAE-celuloză, gel-filtrare etc. Aceste metode au permis caracterizarea anumitor categorii de molecule de Ig, denumite

izotipuri, și au demonstrat că toți indivizii unei specii conțin anticorpi aparținând anumitor izotipuri, bine definite, de molecule de Ig. La specia umană, de exemplu, a fost posibil să se identifice 10 izotipuri, aparținând următoarelor cinci clase de Ig: IgM, IgG, IgA, IgD și IgE¹⁵).

Recunoașterea antigenului de către moleculele de imunoglobuline constituie un proces parțial degenerat, în sensul că între o moleculă de antigen și una de Ig nu există raportul simplu de 1:1. Cu alte cuvinte, postulatul conform căruia inocularea unui antigen Ag-1 ar induce sinteza anticorpului Ac-1 nu este valabil la nivel molecular. De cele mai multe ori, o moleculă antigenică conține un număr n de determinanți antigenici, ceea ce înseamnă că inocularea unei astfel de molecule va induce sinteza de n tipuri de anticorpi capabili să recunoască o aceeași moleculă din antigenul inoculat. Pe de altă parte, un același determinant antigenic poate fi recunoscut de mai multe molecule diferite de Ig, adică eterogenitatea anticorpilor reflectă mai mult decât eterogenitatea moleculelor de antigen.

Conform cu *teoria selecției clonale* (Burnet, 1959), eterogenitatea moleculelor de Ig reflectă eterogenitatea celulelor formatoare de anticorpi. Întrucât un antigen stimulează mai multe celule limfocitare, care vor da naștere, fiecare, la o clonă sintetizatoare de Ig-anticorpi, vor rezulta în final mai multe tipuri de anticorpi, formați de clone distincte, care să reacționeze cu un același determinant antigenic. Și cum un astfel de mecanism este aplicabil tuturor antigenelor cu care organismul poate veni în contact (estimate la un număr total de aprox. 10^7), rezultă că organismul poate produce un număr încă mai mare de tipuri diferite de Ig-anticorpi, corespunzătoare la un număr la fel de mare de clone limfocitare B, producătoare de anticorpi (Klinman și colab., 1976).

O eterogenitate accentuată a moleculelor de Ig a fost evidențiată și de caracterele antigenice ale acestor molecule proteice, ca urmare a faptului că Ig sintetizate de un organism și inoculate la un alt organism sînt recunoscute de acesta din urmă ca substanțe străine (non-self), ceea ce are drept rezultat producerea unei cantități decelabilă de anticorpi față de Ig administrată. Procedeele de imunizare cu Ig de la organisme diferite a permis să se evidențieze prezența pe molecula de Ig a unor structuri cu calități antigenice, care constituie veritabili *markeri* ai tipului de moleculă respectivă. Astfel, în afara *markerilor izotipici*, care sînt comuni anticorpilor de la toți indivizii unei specii, lucrările simultane ale lui Oudin, la iepure, și cele ale lui Grubb, la om, au pus în evidență prezența de *markeri alotipici* care caracterizează moleculele de Ig ale unor grupe de indivizi din aceeași specie. Specificitatea markerilor alotipici se transmite ereditar, prin segregare de tip mendelian simplu, exprimînd alele codominante ale unui același locus autosomal.

Markerii izotipici și cei alotipici caracterizează atât moleculele Ig normale, cît și pe cele sintetizate selectiv, ca urmare a stimulului antigenic. Există însă un alt grup de determinanți antigenici — așa-numiții *markeri idiotipici* (Oudin și Michel, 1969) — care caracterizează numai moleculele de Ig-anticorp, acești markeri sînt rezultatul modificărilor structurale ale

¹⁵) Aceste denumiri sînt conforme nomenclaturii stabilită în 1972 de către O.M.S. Actualii termeni au înlocuit vechea nomenclatură, și anume: $\gamma M, \gamma G, \gamma A, \gamma D$ și γE .

moleculi în vecinătatea situsului de combinare și ei sînt specifici pentru toate moleculele Ig aparținînd unei singure clone de limfocite stimulate antigenic (Jerne, 1976).

În ansamblu, problema eterogenității complexe a moleculelor de Ig a ridicat dificultăți importante pentru înțelegerea ei, dificultăți care includ nu numai aspectele fizico-chimice, biochimice, de structură și reactivitate imunologică, dar și aspecte genetice. Din punct de vedere genetic, este în ansamblu dificil de înțeles cum este posibil ca un număr atît de mare de particularități diferite să poată caracteriza o singură familie de proteine specifice. Variabilitatea deosebit de mare a moleculelor de Ig apare, într-adevăr, în opoziție cu procesele de selecție genetică ce tind să asigure conservarea unui caracter (sau, în orice caz, a unui număr redus de caractere). În acest sens, este demn de subliniat că, pînă în prezent, numai sistemul imun a ridicat astfel de probleme privind structura și evoluția moleculară.

Apare astfel evident că orice model structural privind molecula de Ig trebuie să țină seama nu numai de datele biochimice și de reactivitate biologică a acestor tipuri de molecule, ci și de elementele corespunzătoare de determinism genetic.

1. Structura moleculei de Ig

Capacitatea mecanismului de formare a anticorpilor de a produce molecule Ig cu situsuri de combinare complementare practic oricărei structuri moleculare cu dimensiuni între 5 și 34 Å (Kabat, 1976) a putut fi explicată atît în sens structural și biosintetic, cît și genetic.

Analiza structurală de detaliu a moleculelor de Ig a fost posibilă grație cantităților mari de Ig aparținînd unei singure clase, care sînt produse de organisme purtătoare de *mielom*, expresie a transformării maligne a unei clone de celule formatoare de anticorpi (Killander, 1967). Asemenea clone sintetizează și eliberează Ig în cantități foarte mari, care ajung să depășească 10 g/litru sînge, și care din punct de vedere chimic sînt perfect omogene și identice cu Ig normale. În multe cazuri, organismele purtătoare de mielom elimină urinar cantități importante de *proteină Bence-Jones*, antigenic înrudită cu Ig din ser, și care din punct de vedere chimic constituie o subunitate structurală a Ig mielomatoasă serică.

Cercetările inițiale, între 1950 și 1955, ale lui Putman și Porter, care au realizat identificarea aminoacizilor din segmentul terminal al IgG, au fost urmate de numeroase alte studii care au dus la *aprecierea structurii moleculei de IgG*, și la care o contribuție esențială au avut R.R. Porter și G. M. Edelman, răsplătiți în 1972 cu Premiul Nobel pentru medicină.

Studiile de bază au demonstrat că *moleculele de IgG* au cîte două situsuri de combinare identice, la care contribuie cîte 2 lanțuri polipeptidice, așezate simetric. Situsurile de combinare cu antigenul sînt amplasate în regiunea N-terminală (aminică), în timp ce capacitatea de fixare pe celule este localizată la capătul C-terminal (carboxilic) al moleculei de IgG (fig. 6). Fiecare moleculă, avînd o greutate de aprox. 150 000 daltoni,

poate fi desfăcută (în soluții de uree 8M) în 4 lanțuri polipeptidice, din care — prin analiză cromatografică cationică (carboximetil-celuloză) — au fost identificate: două lanțuri grele γ (sau lanțuri H , de la engl. *heavy*), cu G.M. = 50 000, și două lanțuri ușoare (sau lanțuri L , de la engl. *light*), cu G.M. = 23 000; într-o aceeași moleculă, ambele lanțuri L sînt de același tip antigenic, care pot fi *lambda* sau *kappa*. Lanțurile polipeptidice sînt legate între ele necovalent, prin legături disulfurice $-S-S-$, și anume: cîte o singură asemenea legătură între un lanț L și unul H , și cîte 2 legături $-S-S-$ între cele două lanțuri H (fig. 6).

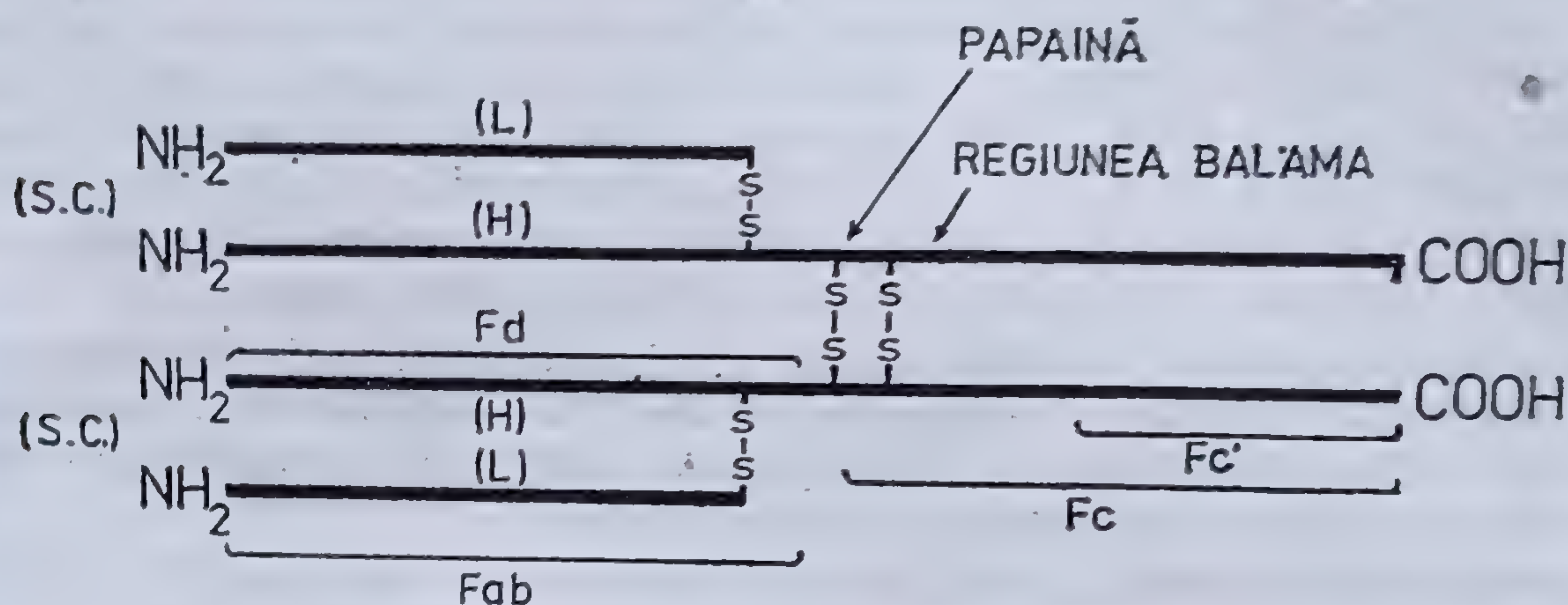


Fig. 6. — Modelul primar pentru structura IgG. (S.C.) — situs de combinare cu antigenul; (L) — lanț ușor; (H) — lanț greu.

Acțiunea enzimei proteolitice papaina duce la scindarea moleculei IgG în mai multe fragmente, și anume: (a) două fragmente *Fab* identice (G.M. = 40 000), fiecare purtând un situs de combinare și conținând în totalitate un lanț ușor și o parte (denumită *fragmentul Fd*) din lanțul greu corespunzător; (b) un fragment *Fc* (G.M. = 50 000), care conține capătul N-terminal al moleculei de IgG și corespunde restului din cele 2 lanțuri grele ce rămân după clivarea fragmentului *Fd*.

Ca rezultat al hidrolizei papainice apar și unele fragmente *Fc'*, care sînt similare cu fragmentul *Fc*, dar mai scurte (fig. 6). În cazul anticor-pilor fixatori de complement, s-a constatat că acesta se fixează în regiunea alăturată locului de acțiune al papainei, denumită și *regiune balama* (v. fig. 7 și cap. II, F), pe lanțul greu.

Odată cu precizarea structurii de bază a moleculei IgG (fig. 6) a devenit posibilă abordarea studiilor de detaliu structural, începînd cu aranjamentul aminoacizilor în moleculă. Precizarea secvenței aminoacizilor în fiecare lanț polipeptidic permite cunoașterea structurii primare a acestor molecule, de care depinde funcția de anticorp a moleculei de Ig (Kabat, 1976), specificitatea sa și, în ansamblu, diversitatea moleculelor de Ig.

În general, studiile privind secvența aminoacizilor utilizează într-o primă fază clivarea polipeptidelor, cu ajutorul bromurei de cianogen, la nivelul reziduurilor de metionină, care sînt relativ rare și distanțate în moleculă. Se obțin astfel între 3 și 12 fragmente pentru fiecare lanț L sau H , care — la rîndul lor — se supun hidrolizei cu variate enzime proteolitice (tripsină, chimotripsină, pepsină, subtilizină, termolizină etc.).

Peptidele rezultate se separă prin metode fine obișnuite (cromatografie, gel-filtrare, electroforeză) și ordinea lor se precizează prin suprapunerea rezultatelor obținute prin două sau mai multe tipuri de hidroliză (Préval și Pourgerea, 1972). În prezent, analizele secvențiale se pot executa automat, folosind dispozitive puse la punct inițial de către Edman și Begg.

Prin stabilirea structurii secvențiale a lanțurilor H și L din diferite molecule de IgG și din compararea acestor structuri, s-a observat că între diferite poziții ale lanțurilor există diferențe importante și că pozițiile diferite se găsesc în mod dominant numai în primul segment al lanțului polipeptidic. Astfel, spre exemplu, analiza a două *proteine Bence-Jones* umane, de tip *kappa*¹⁶, care conțin câte 212 reziduuri de aminoacizi (Gally și Edelman, 1972), a arătat existența de secvențe practic identice¹⁷ între pozițiile 108—212 carboxil-terminale, în timp ce între pozițiile 1—107 N-terminale există numeroase diferențe. Observații similare au arătat că și lanțurile ușoare de tip *lambda* prezintă două regiuni distincte: una constantă, carboxil-terminală, și alta variabilă, N-terminală.

Lanțurile grele γ de IgG au aprox. 440 de aminoacizi în compoziția lor și prezintă o regiune N-terminală variabilă (*regiunea V*), constituită din circa 110 reziduuri, și o a doua parte, constantă (*regiunea C*), constituită din restul de 330 reziduuri aminoacidice.

Pentru prescurtare, s-au acceptat simbolurile *V* și *C* pentru regiunile variabile și, respectiv, constante ale lanțurilor L și H de Ig, urmate de o a doua literă, care indică originea regiunii luată în discuție; spre exemplu: $V_L, V_H, V_\gamma, V_\kappa, V_\lambda, \dots, C_L, C_H, C_\gamma, C_\kappa, C_\lambda, \dots$.

Studiile de secvență a aminoacizilor în lanțurile polipeptidice ale moleculei de Ig au arătat deci existența, pe un același lanț, a două regiuni: una constantă, practic identică pentru toate moleculele Ig de același izotip, și alta variabilă, cu secvențe ce diferă între moleculele IgG sintetizate de două sau mai multe clone limfocitare. Această *dualitate structurală a moleculei de Ig* are implicații importante: (a) constituie o evidență structurală a dualității funcționale a moleculei de Ig, respectiv funcțiile de recunoaștere a antigenelor sînt localizate în regiunile variabile, N-terminale, în timp ce funcțiile efectoare sînt legate de regiunea constantă, carboxil-terminală; (b) presupune existența a câte două gene diferite — una pentru regiunea variabilă, alta pentru cea constantă — destinate coordonării sintezei fiecărui lanț (L sau H). O asemenea situație (existența a două gene care să codifice un singur lanț polipeptidic) a apărut pentru prima oară în biologia moleculară cu ocazia precizării mecanismelor de sinteză a Ig.

Identificarea secvențelor complete din molecula de IgG umană (Edelman, 1973) a permis detalierea în continuare a cunoștințelor despre structura conformațională și spațială a Ig. A fost posibil, spre exemplu, să se confirme existența de grupări disulfurice—S—S—intralanțuri, și

¹⁶ Proteinele Bence-Jones sînt lanțuri ușoare de Ig, aparținînd izotipului *kappa* sau *lambda* (Gally și Edelman, 1972).

¹⁷ Cu excepția poziției 101 (unde se poate observa o permutare Val/Leu) și a poziției 153 (permutare Ala/Val), care corespunde markerului alotipic *I_H* (v. mai departe).

anume: 2 în fiecare lanț L, câte una pentru cele două jumătăți amino-și, respectiv, carboxil-terminală, și 4 în fiecare lanț H, câte 2 în fragmentul Fd și 2 în fragmentul Fc. Între legăturile disulfurice există câte un număr de 65—70 de aminoacizi, care formează o structură de tip ansă („bucă”) față de axul principal al moleculei (fig. 7), așa cum rezultă și din studiile de analiză cristalografică cu raze X (Poljak, 1972). Între aceste *domenii* separate prin legături—S—S—există omologii interne ale structurii primare, care sînt de 2 tipuri: cele existente între regiunile V_H și V_L , pe de o parte, și cele care privesc regiunile constante (C_L , C_H din fragmentul Fd și cele 2 părți C_H ale fragmentului Fc), pe de altă parte. Cele mai remarcabile omologii au fost constatate pentru domeniile V_H și V_L (corespunzătoare funcției anticorpice) și pentru C_H și C_L (corespunzătoare funcției efectoare). Aceste date au permis lui Edelman (1973) să reia și să dezvolte ipoteza Hill anterioară privind „domeniile” V_L , C_L , V_H , C_{H1} , C_{H2} , C_{H3} (fig. 7) separate și stabilizate prin legături disulfurice, care le asigură o independență termodinamică și, implicit, o independență evolutivă, legată de funcția lor biologică¹⁸⁾. Procesele de evoluție par să fi selectat, independent una de alta, acele structuri care sînt responsabile de funcția anticorpică și de cea efectoare, cu toate că ele sînt prezente pe aceeași moleculă. Aceste considerații duc la concluzia că, sub aspect evolutiv, mai întîi a avut loc disjungerea genelor V din genele C și, ulterior, divergența genelor C_L/C_H sau V_L/V_H .

Modalitatea genetică de coordonare a sintezei regiunilor constante din molecula de Ig nu diferă de cea a altor proteine, spre deosebire de biosinteza regiunilor V ale lanțurilor polipeptidice H și L, care prezintă variații deosebite, și a cărei coordonare genetică ridică probleme speciale.

Regiunile constante ale lanțurilor H și L prezintă totuși anumite variații ale structurii lor primare (secvența aminoacizilor), care caracterizează anumite *clase și subclase de Ig* (izotipuri). Invers, și regiunile variabile, în pofida polimorfismului excesiv care caracterizează structura lor primară, prezintă unele zone constante — în particular în pozițiile 1—8, 36—47, 90—98 și 103—111 (Kabat, 1976); aceste secvențe, conservate în toate regiunile variabile (V_K , V_L , și V_H) demonstrează existența, la origine, a unei gene unice de coordonare a biosintezei lor, genă care a suferit diversificări numeroase atît în cursul evoluției, cît și ca urmare a unor posibile mutații și recombinări somatice.

Cu ajutorul serurilor imune antiproteină mielomatoasă s-a putut preciza existența, la om, a 5 clase de Ig, în funcție de structura diferită a

¹⁸⁾ Organizarea pe domenii a lanțurilor H și L din moleculele de Ig este rezultatul unui aranjament spațial particular, constituind structura „cuaternară” a moleculei. Domeniile sînt delimitate de grupările disulfurice intralanț, care realizează formarea de „bucle” ale lanțului polipeptidic (v. fig. 7). Aceste veritabile pseudounități, legate între ele prin scurte regiuni peptidice flexibile, constituie specificul de structură „terțiară” a moleculei de Ig și contribuie la realizarea structurii cuaternare. Domeniile organizate pe lanțurile polipeptidice formează perechi între ele: V_H cu V_L , C_{H1} cu C_L , C_{H3} cu C_{H3} etc. Între domeniile pereche de pe lanțuri paralele se instituie interacțiuni necovalente, de tip trans. Asemenea interacțiuni nu se observă însă între domeniile amplasate pe un același lanț (V_H și C_H sau V_L și C_L etc.). O situație particulară s-a constatat în cazul domeniilor C_{H2} și C_{H3} , și anume: în timp ce în perechea C_{H2} — C_{H2} nu s-au evidențiat interacțiuni necovalente de tip trans, în cazul perechii C_{H3} — C_{H3} interacțiunile necovalente de tip cis. Această complexitate de interacțiuni în cadrul structurii cuaternare asigură moleculei de Ig o flexibilitate specială (v. cap. II, F3).

Tabelul nr. 4

Principalele caracteristici de eterogenitate ale moleculelor Ig la om

Caracteristica moleculară	Localiza- rea marker	Clasa de Ig				
		IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
A. VARIAȚII IZOTIPICE						
Clasa de lanț H	C _H	γ	α	μ	δ	ε
Greut. molec. a lanț H		50 000	50 000	58 000	56 000	61 000
Subclase (după lanțul H)	C _H	IgG1- IgG4	IgA1 și IgA2	IgM1 și IgM2	?	—
Tipuri (după lanțul L)	C _L	k, λ	k, λ	k, λ	k, λ	k, λ
Greut. molec. a lanț L		23 000	23 000	23 000	23 000	23 000
Subtipuri (după lanțul λ)	C _λ		λ ₁ ;	λ ₂ ;	λ ₃ ;	—
Formula moleculară a izotipului		L ₂ γ ₂	L ₂ α ₂ sau (L ₂ α ₂) ₂ CSJ ⁺	(L ₂ μ ₂) ₅ J ⁺	L ₂ δ ₂	L ₂ ε ₂
Greut. molec. a izotipu- lui		150 000	152 000 sau 385 000	900 000	175 000	190 000
Subgrupe : după lanțul L după lanțul H	V _L V _H	—V _k I; V _k II; —V _H I; V _H II;	V _k III și V _H III	V _k III și V _H III	V _λ I; V _λ II; V _λ III	—
B. VARIAȚII ALOTIPICE						
Alotipul : Inv	C _k	—	Inv 1;	Inv 2;	Inv 3	—
Gm	C _γ	Gm(1) 20)	—	—	—	—
Am	C _α	—	Am1,2	—	—	—
C. VARIAȚII IDOTIPICE						
Idiotip	V _H și V _L	constant pe fragmentul Fv				

+ CS componentă secretorie; J=lanț J.

Eterogenitatea limitată a regiunilor C_L și C_H este rezultanta unor anumite modificări în secvența aminoacizilor, modificări decelabile atât prin analiză chimică, cât și imunologică. Astfel de „markeri antigenici” au fost găsiți, la Ig umane, pe lanțurile ușoare *lambda* și pe lanțurile grele de IgG :

a) Markerii antigenici Kern (sau factor Kern) sînt amplasați pe C_λ în poziția 154, unde prezența Gly dă caracterul de Kern⁺, iar prezența Ser asigură caracterul Kern⁻.

b) Markerii antigenici Oz sînt amplasați pe C_λ în poziția 190, unde prezența Lys dă caracterul de Oz⁺, iar prezența Arg asigură caracterul de Oz⁻.

Cele două tipuri de markeri sînt prezente la toți indivizii umani, în cazul tuturor lanțurilor *lambda*. Totuși, codificarea lor nu este realizată de alele ale aceleiași gene, deoarece nu există decît 3 combinații posibile, și anume : Kern⁺Oz⁺, Kern⁺Oz⁻ și Kern⁻Oz⁺. Absența asociației Ser 154 — Arg 190 (adică Kern⁻Oz⁻) pe un același lanț dovedește că celelalte 3 combinații, întîlnite în practică, sînt codificate de 3 cistroni diferiți.

Markerii antigenici Kern și Oz definesc deci trei subtipuri (sau variante izotipice) de lanțuri *lambda*, și anume :

$\lambda 1$	$\lambda 2$	$\lambda 3$
Kern ⁺ Oz ⁺ (154) (190) Gly Lys	Kern ⁻ Oz ⁺ (154) (190) Ser Lys	Kern ⁺ Oz ⁻ (154) (190) Gly Arg

Markerii antigenici Kern și Oz sînt deci determinanți izotipici, localizați pe lanțurile *lambda*. Markerii izotipici similari nu au fost identificați, la om, pe lanțurile *kappa* (markerii antigenici pe lanț *kappa* au fost descriși la iepure — subtipurile kA și kB, coordonate de două gene distincte — și deosebirea între ei constă în existența unei grupări disulfurice intralanț, suplimentară, legînd regiunile V_L și C_L , prezentă în cazul subtipului kB).

c) Pe lanțurile *kappa*, la om, au fost identificați, în regiunile constante, *determinanți alotipici* ce constituie specificitățile cunoscute ca *Inv* și caracterizate prin substituția Leu/Val în poziția 191. Specificitățile *Inv* (1) și *Inv* (3) reprezintă două forme alelice ale aceluiași locus. La 98 % dintre caucazieni, specificitatea *Inv* (1) este complexată și cu diferența Val/Ala în poziția 153, care și ea corespunde schimbării pe codon a unei singure baze. Rezultă astfel posibilitatea existenței de trei *alotipuri Inv*, caracterizate prin prezența de reziduuri diferite în pozițiile 153 și 191, și anume:

Alotipul <i>Inv</i>	Poziția : 153 191
1, 2, -3 (1,2)	Ala Leu
-1, -2, 3 (3)	Ala Val
1, -2, -3 (1)	Val Leu

d) Pe lanțul greu γ (IgG) de la om, în regiunea constantă, au fost identificați o serie de *markerii antigenici alotipici* (segregînd după legile mendeliene simple), care sînt caracteristici fiecărui izotip γ și care constituie așa-numitul *sistem Gm* (Grubb). Acești markerii corespund unui număr redus de substituții, și anume :

Izotipul	Poziția	Substituția	Alotipul (<i>Gm</i>)
IgG1	356—358	Asp. Glu. Leu/Glu.Glu.Met.	Gm(1)/Gm(-1)
	214	Arg /Lys	Gm(4)/Gm(-4)
IgG2	296	Phe /Tyr	Gm(5)/Gm(21)
IgG3	309—311	Val.Leu.His/Val.His	Gm(4)/Gm(4b)

e) În cazul izotipului IgA2, pe lanțul greu $\alpha 2$, în regiunea constantă, s-au descris specificitățile alotipice Am(1)/Am(-1), cunoscute și sub denumirea de *sistem Am*.

Concomitent cu descrierea markerilor alotipici la om (Grubb), Oudin și colaboratorii au descris numeroase *alotipuri la Ig de iepure*. În cadrul aceleiași specii și în urma unei imunizări adecvate, unii indivizi pot recunoaște ca non-self determinanții antigenici ai imunoglobulinelor provenite de la alți indivizi. Utilizarea unor astfel de seruri imune antialotip¹⁹⁾ a permis urmărirea transmiterii ereditare a specificităților alotipice, verificîndu-se experimental observația făcută la om că specificitățile alotipice segregă după modalitățile descrise de Mendel, ca alele codominante ale aceluiași locus autosomal.

Studiile preliminare ale lui Oudin au arătat, la iepure, existența a 6 alotipuri principale, corespunzînd la 2 grupuri de cîte 3 specificități;

¹⁹⁾ Din care în prealabil se elimină anticorpii antlizotip.

fiecare iepure prezintă totdeauna numai două specificități dintr-un același grup. Cele 2 grupuri reflectă 2 serii a câte 3 alele, aparținând la doi loci distinși ce controlează două tipuri de specificitate alotipice. Acestea au fost notate Aa1, Aa2, Aa3 și Ab1, Ab2, Ab3 pentru specificitățile alotipice *a*, localizate pe lanțul H, și — respectiv — pentru specificitățile alotipice *b*, amplasate pe lanțurile L.

Alte alotipuri au fost identificate, la iepure, pe regiunile C γ : locusul *d*, corespunzând specificităților A11 și A12 (permutări Thr/Ser în poziția 229); locusul *e*, corespunzând la specificitățile A14 și A15 (Thr/Ala în 309); specificitățile A8 și A10 corespunzând părții glucidice a moleculei IgG etc.

Cercetări ulterioare au evidențiat că specificitățile *a* sînt, cel puțin în parte, localizate în regiunile V_H (Koshland). Fiecare specificitate din seriile *a* sau *b* este în fapt o familie de variante, care pot fi evidențiate într-un același ser; acestea sugerează că locii *a* și *b* sînt complexe compuse din mai mulți cistroni.

Asocierea de markeri alotipici simultani pe regiuni C și V ale unui aceleiași lanț constituie o confirmare a așa-numitului *fenomen Todd*²⁰⁾.

Polimorfismul regiunilor variabile ale lanțurilor H și L este deosebit de accentuat. Prin definiție, principala cauză a polimorfismului regiunilor V trebuie să fie cele două segmente (L și H) N-terminale ale regiunilor V, adică suprafața corespunzătoare situsurilor de combinare. În acest sens, studiile de analiză sistematică a secvențelor în regiunile V (Kabat, 1976) au arătat existența a trei *zone hipervariabile* pe lanțurile L (L₁ corespunzând pozițiilor 23—34, L₂ = 55—60 și L₃ = 89—97) și a patru zone hipervariabile pe lanțurile H (H₁ = 31—35, H₂ = 50—65, H₃ = 81—87 și H₄ = 95—102) (fig. 7). Cele două regiuni variabile V_L și V_H ce conțin segmentele hipervariabile constituie așa-numitul *fragment Fv*. Aminoacizii din segmentele hipervariabile vin în contact cu liganzii antigenici specifici și ei pot fi însemnați prin metoda marcării de afinitate; acești aminoacizi din zonele de hipervariabilitate asigură deci complementaritatea situsurilor de combinare și trebuie să prezinte o variabilitate de cel puțin 10³—10⁵, corespunzător numărului de situsuri de combinare diferite.

După cum s-a amintit, între zonele hipervariabile ale regiunilor V_L și V_H există zone relativ constante, cu secvențe conservate pentru toate lanțurile κ , λ sau γ (α , μ , δ , ori ϵ) ale unui izotip; ceva mai mult, un procent din secvențele de aminoacizi ale zonelor V conservate este comun pentru toate cele trei tipuri de regiuni variabile: V _{λ} , V _{κ} și V_H. La om, spre exemplu, pozițiile 1—24 de pe lanțurile *kappa* sînt conservate pentru toate aceste lanțuri, indiferent de specificitatea anticorpică a Ig respective, iar din această secvență, pozițiile 1—8 sînt conservate în comun de toate cele trei tipuri de regiuni variabile dintr-o moleculă de Ig, și anume: V _{λ} , V _{κ} și V_H²¹⁾.

²⁰⁾ În 1963, Todd a arătat că alotipurile de tip *a* se pot identifica atât pe molecule IgG cît și pe IgM și IgA. Fenomenul descris de Todd demonstrează că variate regiuni V_H pot fi asociate la întîmplare cu diverse regiuni C_H.

²¹⁾ Raportate la structura unui lanț greu γ uman, pozițiile comune ale celor 3 tipuri de regiuni variabile sînt: 1—8, 36—47, 90—98 și 103—111.

În cazul lanțurilor ușoare kappa de origine umană, zona cu secvență conservată corespunzând pozițiilor 1—24 determină subgrupele izotipice de Ig $V_k I$, $V_k II$ și $V_k III$ (Milstein, 1967) (tabelul nr. 5). În mod asemănător, pe lanțurile ușoare lambda, zonele cu secvențe conservate determină subgrupele izotipice $V_\lambda I$ — $V_\lambda V$, iar zonele corespunzătoare de pe regiunea V a tuturor lanțurilor H determină subgrupele izotipice $V_H I$ — $V_H III$ (v. tabelul nr. 4).

Tabelul

Secvența aminoacizilor 1—24 de pe lanțurile kappa

Poziția	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Subgrupul $V_k I$	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser
Subgrupul $V_k II$			Val	Leu					Leu
Subgrupul $V_k III$	Glu		Val	Leu					Gly

Structurile de bază ale lanțurilor H și L de Ig au permis o analiză independentă a regiunilor V și C corespunzătoare (Bach, 1978). Astfel, pentru codificarea celor 3 regiuni constante C_k , C_λ și C_H au fost identificate 3 grupuri de cistroni și alte 3 grupuri distincte de cistroni pentru codificarea regiunilor variabile corespunzătoare V_k , V_λ și V_H . Diversificarea acestor regiuni V și C în subgrupuri și izotipuri arată că numărul de gene V și C care codifică lanțurile k, λ și H nu este identic, iar cistronii necesari pentru sinteza unei molecule de Ig pot fi considerați ca 3 grupuri de translocare (fig. 8); procesul este ceva mai complex dacă se ține seama și de determinanții alotipici (amplasați pe regiunile C) și de cei idiotipici (localizați pe regiunile V).

Determinanții idiotipici caracterizează moleculele de Ig specifice față de un anumit antigen și produse de un singur individ. Idiotipia moleculelor anticorp a fost demonstrată de Oudin (la iepure) și de Kunkel (la om). Schema experimentală tip de demonstrare a idiotipurilor este prezentată în fig. 9. Se folosesc doi iepuri (I și II) cu alotipuri identice. Înainte de începerea experienței, iepurelui I i se ia o probă de ser A0 (care constituie „martorul”) și apoi se inoculează cu *S. typhi*. Anticorpul Ac1 care se formează sînt prelevați prin sîngerare și inoculați la iepurele II. Acesta va dezvolta anticorpi Ac2, specifici față de Ac1. Acești anticorpi Ac2 pot precipita imunoglobulinele Ac1, dar nu pot reacționa cu Ig din A0 și nici cu anticorpii anti-*S. typhi* sintetizați de oricare alt iepure. Cu alte cuvinte, moleculele de Ig-anticorpi Ac1 anti-*S. typhi* sînt diferite atît de Ig din serul A0 al aceluiași animal neimunizat, cît și de Ig-anticorpi anti-*S. typhi* sintetizate de orice alt iepure. Rezultă că sinteza de către iepurele I a anticorpilor Ac1 anti-*S. typhi* a condus la apariția unui nou determinant antigenic în serul acestui iepure I. Serul Ac2 de la iepurele II este denumit „ser anti-idiotip”, și poate recunoaște doar anticorpii anti-*S. typhi* produși numai de iepurele I.

Markerii „individuali” idiotipici apar numai în molecula de Ig cu funcție de anticorp, ceea ce sugerează o legătură strînsă între acești markeri și situsul de combinare. În fapt, s-a constatat că perechile $V_H + V_L$

(aşa-numitele fragmente Fv) poartă determinanții antigenici individuali ai Ig-anticorp (determinanții „idiotipici”), deoarece aceste fragmente reacționează cu anticorpii anti-idiotipici, neutralizându-i.

Diversitatea idiotipurilor pare să fie deci cel puțin egală cu cea a totalității tipurilor de antigene. Iar dacă se ține seama de faptul că pentru fiecare antigen apar mai multe tipuri de anticorpi, cu afinități diferite dar și cu idiotipuri distincte (Oudin), atunci numărul de idiotipuri posi-

nr. 5

umane și caracterul izotipic de subgrup

10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Ser-Leu-Ser-Ala-Ser-					Val-Gly-Asp-Arg-Val-					Thr-Ile-Thr-Cys-Gln				
Pro-Val-Thr-					Pro- Glu-Pro-Ala-					Ser- Ser- Arg				
Thr-Leu-					Pro- Glu- Ala-					Leu-Ser- Arg				

bile poate depăși consistent numărul de antigene. Există însă și o altă posibilitate, cu efect invers, limitativ, în ceea ce privește diversitatea idiotipurilor, și anume: posibilitatea ca unele clase sau subclase distincte de Ig-anticorpi să aibă determinanți idiotipici identici. Acest lucru a fost evidențiat inițial de Oudin și Bordenave pentru molecule specifice de

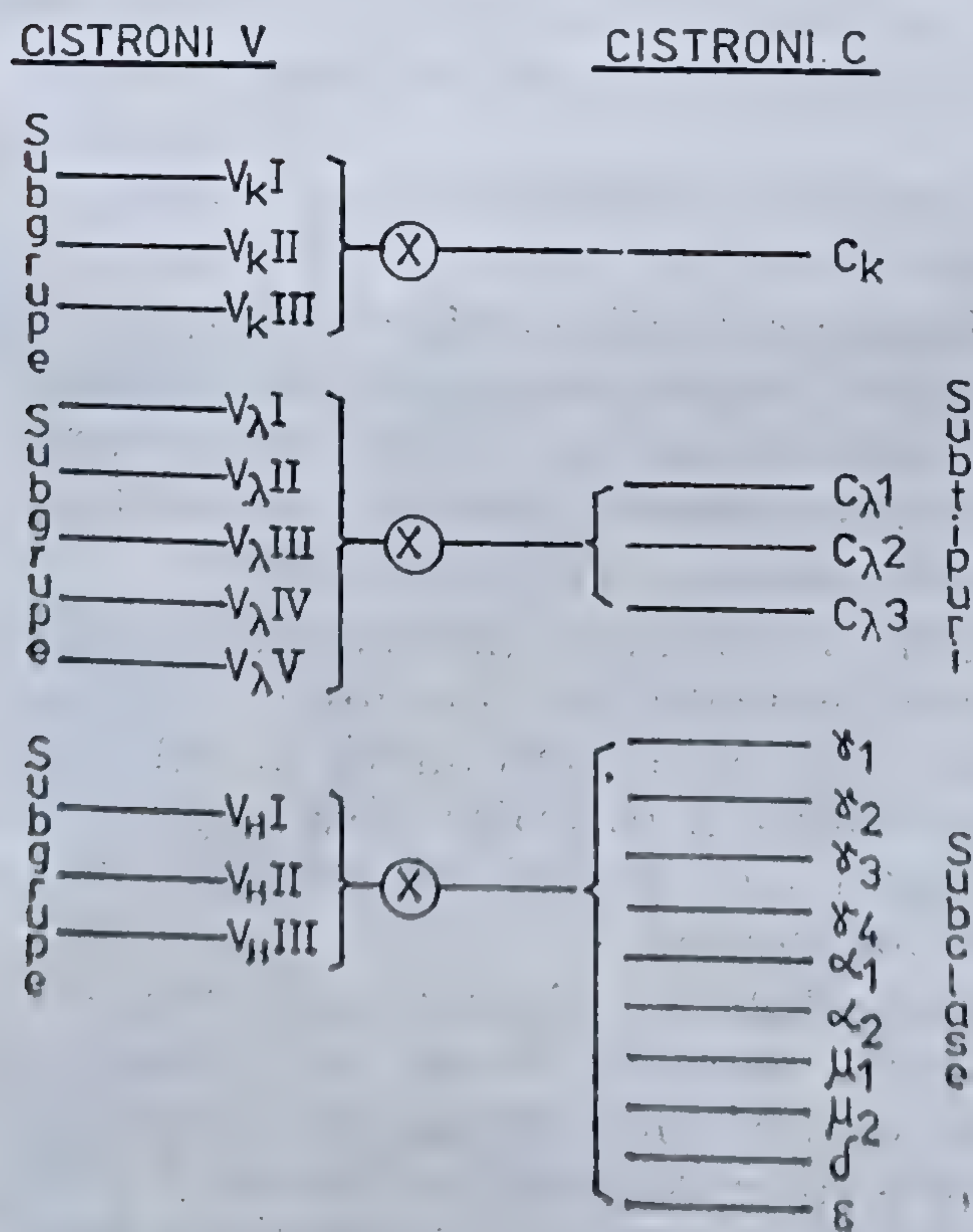


Fig. 8. — Cele 3 grupe de translocări evidente la Ig umane, în funcție de numărul minim de gene V (subgrupe) și gene C (subclase și subtipuri) ce codifică sinteza moleculelor de Ig.

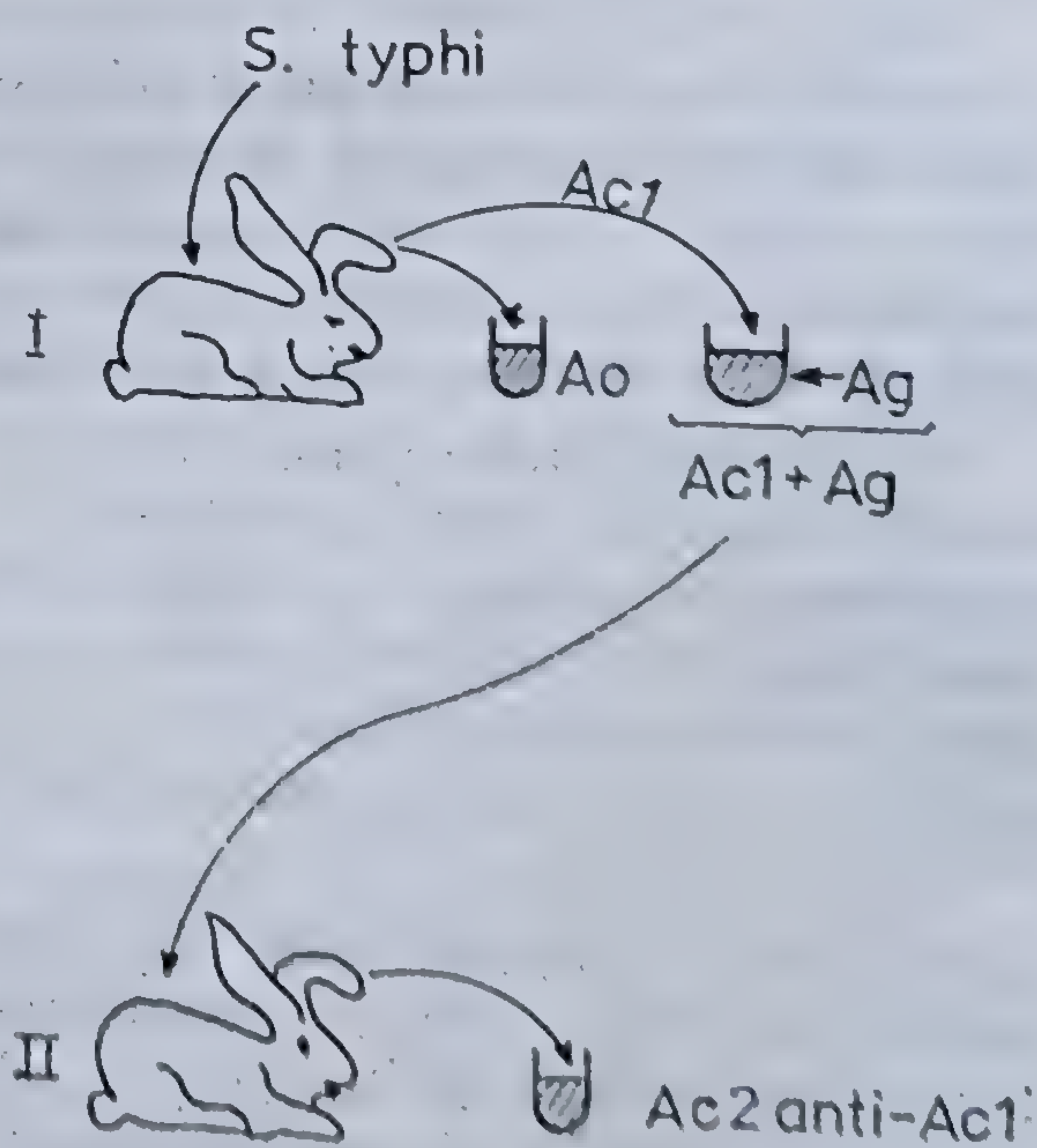


Fig. 9. — Schema de imunizare pentru obținerea anticorpilor anti-idiotip.

IgG și IgM, iar Hopper și colab. (1976) au evidențiat o IgM umană și o IgGk de la același individ, ambele având aceleași specificități idiotipice, în pofida faptului că lanțul H al IgM era V_{HIII} și lanțul H al IgG aparținea subgrupului V_{HI} .

Idiotipuri ale receptorilor de pe celula T. Serurile anti-idiotip pot reacționa nu numai cu anticorpii care au servit la producerea lor, ci și cu limfocitele B stimulate care poartă asemenea molecule Ig anticorpice. Mai recent, mai mulți cercetători (Wigzell, 1976; Bach, 1978) au descris reacții între serurile anti-idiotip și receptorii de tip MHC de pe suprafața limfocitelor T. Astfel, s-a constatat că serul imun anti-anticorp polizaharidic de streptococ A stimulează și celule T ajutătoare de șoarece (Rajewski). În același sens, anticorpii obținuți cu receptori de pe celule T s-au dovedit capabili să reacționeze atât cu antigene MHC corespunzătoare, cât și cu anticorpi IgG de la același animal; de asemenea, aceiași anticorpi anti-receptor T pot liza, în prezența complementului, celule T implicate în reacții MLC sau reacții de tip grefă contra gazdă (Wigzell).

Aceste date experimentale, ca și alte rezultate similare, evidențiază reacții încrucișate între structurile idiotipice ale unor molecule de Ig-anticorpi și structurile unor receptori pentru antigen de pe suprafața limfocitului T. Întrucât aceste date demonstrează structuri comune între idiotipul moleculei de Ig și cel al receptorului de pe celula T, este de gândit că între secvențele aminoacizilor de pe structura variabilă a receptorilor celulei T și secvențele regiunilor V ale moleculelor de Ig există mai multe zone identice, echivalente izotipurilor.

2. Sinteza și metabolizarea moleculei de Ig

Ca molecule cu structură proteică, imunoglobulinele sînt sintetizate în conformitate cu lanțul metabolic obișnuit al sintezei moleculelor proteice: într-o primă etapă, informația conținută în genele de structură este transcrisă în RNA mesager, pentru ca apoi, în a doua etapă, la nivel ribosomal, să aibă loc translația informației cu ajutorul RNA de transfer.

Sinteza moleculelor de Ig prezintă totuși unele particularități deosebite: lanțurile polipeptidice L și H componente ale moleculei de Ig sînt sintetizate separate, iar sinteza fiecărui lanț este coordonată de cel puțin două gene distincte și este realizată pe polisomi diferiți; ulterior, are loc asamblarea monomerilor H_2L_2 și, în cazul IgA și IgM, se adaugă încă o etapă, aceea a asamblării moleculelor polimerice.

Spre deosebire de axioma fundamentală a geneticii moleculare — „o genă corespunde unui tip de moleculă proteică” — în cazul moleculelor Ig o serie de date concludente au impus constatarea că fiecare lanț L și H este codificat de un grup de gene pentru regiunea variabilă și altul, distinct, pentru regiunea constantă. Dintre principalele argumente în acest sens pot fi amintite următoarele date: (a) pentru o aceeași regiune constantă, regiunea variabilă a lanțului respectiv (H sau L) poate fi diferită; (b) un anumit subgrup al regiunii variabile poate fi asociat cu clase diferite ale regiunii constante; (c) existența unor același determinanți idio-

tipici (în regiunile V) pe molecule cu regiuni C net diferite, așa cum sînt anticorpii IgG și IgM; (d) existența, în serul unui același individ, de molecule de Ig monoclonale avînd regiuni V identice dar aparținînd unor clase distincte etc.

Mecanismul prin care are loc integrarea a două gene distincte pentru a sintetiza un singur lanț polipeptidic încă nu este complet precizat, este însă probabil că procesul se realizează la nivelul moleculei DNA și nu are loc după transcripție, așa cum sugerează datele prezentate de Tonegawa și Hozumi (v. mai departe).

Reduse sînt și cunoștințele actuale privind localizarea genelor de codificare a sintezei lanțurilor L și H. Se știe însă că genele structurale pentru sinteza moleculei de Ig nu sînt amplasate pe cromosomii sexuali. La om, genele pentru codificarea lanțurilor H sînt localizate pe cromosomul 2. Se cunoaște de asemenea că: între genele ce codifică subclasele de IgG și cele ce codifică sinteza *inhibitorului alpha-1-antitripsinic* există o legătură strînsă; genele C_H (care codifică zonele constante ce caracterizează diferitele clase și subclase pe lanțurile H) sînt strîns legate între ele; o altă legătură strînsă există între genele C_H și genele V_H (ce codifică regiunea variabilă a lanțurilor H), ca și între genele C_L și V_L ; în schimb, nu există nici o legătură între genele C_k și C_λ ce codifică regiunile constante ale lanțurilor L și nici între acestea și genele C_H .

Un ansamblu de date mai numeroase privind localizarea genelor implicate în răspunsul imun au fost obținute odată cu studiul *antigenelor de histocompatibilitate* (v. cap. I, E, și II, A), însă aceste date sînt strîns corelabile cu diversitatea receptorilor glicoproteici de pe limfocitele T și au numai parțială legătură cu receptorii imunoglobulinici de pe celula B (Bodmer, 1978).

Dacă în ceea ce privește cele două categorii a cîte 3 grupe de cistroni (C_k , C_λ , C_H și V_k , V_λ , V_H), care codifică regiunile C și V ale lanțurilor polipeptidice de Ig, corelația genotip — fenotip apare evidentă și ușor de înțeles, diversitatea impresionantă a secvenței aminoacizilor în regiunile variabile V_L și V_H ridică probleme mult mai complexe.

Pentru a explica originea genetică a moleculelor de Ig-anticorpi, două teorii sînt posibile: (a) una care consideră că numărul de gene este egal cu numărul de diferențe în secvența aminoacizilor (deci în structura primară a fiecărui lanț polipeptidic); altfel spus, fiecare lanț H sau L al unui subgrup (sau subclasă) identic de molecule Ig ar fi sintetizat de o familie de gene, ceea ce — în ansamblu — ar necesita circa 100 cistroni pentru sistemul V_k , V_λ și V_H ; (b) o a doua teorie explică variațiile de pe regiunile V ca rezultat al atît a polimorfismului genei V cît și a unui anumit număr de mutații somatice.

De asemenea, diversitatea de structură a regiunilor hipervariabile poate fi explicată prin puncte de vedere germinale sau somatice. Conform *ipotezei germinale*, ar exista tot atîtea gene în linia germinală cîte secvențe diferite sînt identificabile în regiunile variabile, ceea ce ar necesita un număr de $10^3 - 10^4$ cistroni pentru fiecare sistem V. Conform *ipotezei somatice*, diversitatea secvenței aminoacizilor pe lanțurile L și H ar fi rezultatul acumulării de mutații ce au loc în cursul unui proces somatic inițiat de-a lungul ontogenezei celulelor limfoide. Pentru a explica printr-un astfel de mecanism somatic toate variațiile de secvențe constatate atît în zonele

relativ conservate cât și în zonele hipervariabile ale lanțurilor, numărul de cistroni V din linia germinală ar trebui să fie egal cu numărul minim de subgrupe de variabilitate (v. tabelul nr. 4). Conform ipotezei somatice, deci, o unitate genetică ar corespunde unui subgrup, rezultând : 3 unități genetice pentru V_K , 5 pentru V_λ și 3 pentru V_H (v. tabelul nr. 4).

Poate fi enunțată și o *ipoteză intermediară* (Bach, 1978), care consideră că structura regiunilor hipervariabile este dobândită prin mutații somatice, în timp ce limitarea variabilității secvențelor ar fi de origine germinală. O asemenea ipoteză ar necesita funcționarea a circa 100 gene pentru sistemul V .

O posibilitate de a verifica validitatea acestor ipoteze a oferit-o studiile privind moleculele de RNA mesager care poartă informația pentru sinteza polipeptidelor de Ig. Asemenea studii, privind formarea lanțurilor de Ig ca urmare a inserării de precursori marcați radioactiv, au demonstrat că există o singură moleculă de RNA mesager pentru fiecare lanț (L sau H) sintetizat.

În ultimii ani au putut fi obținute preparate pure de RNA mesager pentru lanțuri L și, separat, pentru lanțuri H de Ig (Milstein și colab., 1974, 1976), ceea ce a permis realizarea sintezei de Ig în sisteme lipsite de celule, conținând ribosomi, enzime și metaboliții necesari pentru sinteza proteinelor. A fost de asemenea posibil să se obțină sinteză de Ig *in vitro*, în celule care normal nu sintetizează Ig (reticulocite de iepure, ouă de amfibii etc.), dar care realizează asemenea sinteze dacă sînt puse în contact cu preparate purificate de RNA mesager pentru Ig. Aceste studii au permis să se evidentieze că fiecare moleculă de RNA mesager codifică un lanț H sau L anumit și că, dintr-o moleculă de RNA mesager, se pot desprinde oligonucleotide care pot codifica, separat, fie regiunea variabilă, fie regiunea constantă, fie zona de joncțiune dintre regiunile V și C ale unui lanț polipeptidic de Ig.

Rezultă astfel că mRNA pentru Ig poartă transcrise informațiile unui număr mare de gene, printre care multe legate între ele, dar care prezintă grade diferite de polimorfism.

Metodele de hibridizare între mRNA și DNA (Milstein și colab., 1976; Tonegawa, 1976) au permis obținerea de date suplimentare privind atât structura mRNA pentru Ig, cât și, în mod special, originea genetică a enormei diversității structurale a moleculelor de Ig.

Experimentele de hibridizare moleculară folosesc mRNA marcat sau/și DNA complementar (cDNA) preparat prin biosinteză, cu ajutorul transcriptazei inverse, folosind ca matrice chiar mRNA studiat, iar ca inițiator : fie un oligo (dT), care este complementar cu poli (A) conținut în molecula de mRNA (v. mai departe), fie alte oligonucleotide specifice în structuri complementare anumitor secvențe cunoscute de pe polimerul mRNA. Prin această metodologie a fost posibil să se obțină sinteza unor molecule cDNA scurte, care copiau un număr relativ mic de secvențe de pe catena de mRNA. Asemenea cDNA scurte sînt apoi digerate cu enzime speciale²²⁾, iar oligonucleotidele rezultate sînt identificate prin fracționare bidimensională în geluri adecvate. În felul acesta, o serie de secvențe

²²⁾ Spre ex. : endonucleaza IV clivenză molecula DNA la nivelul bazelor citidinice ; iar fosfodiesteraza din veninul de șarpe acționează la nivelul legăturii 3'-terminală.

din catena cDNA au putut fi identificate. Prin varierea lungimii copiei transcrise a fost posibil să se identifice alte secvențe, în continuarea celor inițial analizate. Odată cunoscute secvențele de pe cDNA, ele sînt transcrise în cod RNA și comparate cu secvențele identificate direct pe molecula de mRNA pentru Ig.

Studiile inițiale de hibridare experimentală au folosit mRNA și DNA nuclear, însă analiza cineticii de legare a demonstrat o importantă lipsă de specificitate. Utilizarea de cDNA care conține copia unei porțiuni însemnate din fragmentul de mRNA ce codifică regiunea V_L , a permis obținerea unei cinetici de hibridizare unică și a dus la concluzia că mRNA pentru Ig conține, spre partea 5' terminală a moleculei sale, o suită de secvențe ce ar corespunde la un ansamblu de circa 200 gene. Un astfel de preparat de mRNA, dacă este însă hibridizat cu DNA extras din ficat (care echivalează cu un DNA din linie germinală), nu prezintă decît un număr redus de secvențe, corespunzător la cel mult 20 de gene. Cu alte cuvinte, numărul de secvențe transcrise pe regiunea V este mult mai mic cînd determinarea se face prin hibridizare cu DNA din linia germinală, decît atunci cînd determinarea se face prin analiza secvenței aminoacizilor în molecula de Ig. Aceste date îl fac pe Milstein și colab. (1976) să conchidă că *o serie de procese somatice contribuie la diversificarea moleculelor de Ig sintetizate*, rezultatele obținute de autori fiind interpretate astfel: molecula de mRNA pentru Ig conține o cantitate importantă de informație, din care numai o mică parte există și pe DNA de linie germinală, restul corespunzînd unor porțiuni de DNA somatic, diversificat din cel germinal ca urmare a mai multor procese mutaționale.

La concluzii similare ajung Tonegawa (1976) și colaboratorii săi, care folosesc hibridizări încrucișate între DNA hepatic (reprezentînd genele de structură) și două tipuri de mRNA pentru Ig, care codifică regiuni V înrudite dar nu identice. Compararea frecvențelor de reiterare la DNA a mRNA, singur sau în prezența competitivă a unui alt mRNA înrudit, a permis să se constate că numărul de zone din regiunea V care dau hibridizare încrucișată este net mai mare decît frecvența de reiterare directă cu DNA de linie germinală, ceea ce constituie o dovadă formală pentru generarea somatică a diversității moleculelor de anticorpi. Rezultatele obținute de Tonegawa arată — în cazul mRNA pentru lanțul λ al Ig mielomatoase MOPC 104E și HOPC 2020 de soarece BALB/c — că în linia germinală n-ar exista mai mult de 2—3 gene V_λ și că există cel puțin 20—30 gene V_λ de origine somatică codificate în moleculele de mRNA analizate prin hibridizare încrucișată. Asemenea investigații argumentează pentru concluzia că fiecare dintre cele 2—3 gene structurale V_λ generează somatic un grup strîns înrudit dar diversificat de regiuni V.

De-a lungul catenei de mRNA pentru lanțurile L sau H de Ig există două regiuni distincte: una către capătul 5 terminal al moleculei, preluînd informația de la genele C; și alta, către capătul 3'-terminal al moleculei, purtînd informația preluată de la genele V.

În ceea ce privește modalitatea de integrare într-o singură moleculă de mRNA a informației purtată de genele V și C, datele experimentale prezentate în 1976 de către Tonegawa și Hozumi pledează pentru o integrare directă, la nivelul DNA, și sînt împotriva unei integrări ulterioare după realizarea transcripției DNA—RNA, ca rezultat al unei joncțiuni

dintre două molecule distincte de mRNA. Autorii extrag DNA bicatenar din embrion (DNA de linie germinală) și din plasmocitom (DNA somatic) de șoarece. După clivarea preparatelor de DNA cu ajutorul unor endonucleaze restrictive bacteriene²³⁾, fragmentele obținute sînt testate pentru gradul de hibridizare fie cu mRNA pentru lanțul *kappa* integral, fie cu partea 3'-terminală (care codifică regiunea V) a acestuia. Prin acest model experimental, s-a observat că DNA embrionar (ce conține genele de structură) liberează prin clivare enzimatică atît fragmente de 6×10^6 daltoni care — prin hibridare cu mRNA — se dovedesc a conține numai genele C_k , cît și fragmente de $3,9 \times 10^6$ daltoni care dețin strict genele V_k ; aceasta demonstrează amplasarea distinctă, la distanță, a genelor C și V pe DNA germinal. În schimb, DNA plasmocitar (ce reprezintă genele somatice) eliberează prin clivare enzimatică fragmente de $2,4 \times 10^6$ daltoni care se dovedesc a conține atît genele C_k cît și V_k ; această pledează pentru amplasarea liniară și în strînsă vecinătate pe DNA somatic a genelor C și V, rezultînd implicit posibilitatea lor de a fi transcris simultan, pe o singură moleculă de mRNA.

Cu alte cuvinte, în timp ce în linia germinală genele C și V sînt amplasate la distanță mare unele de altele, în plasmocite — ca rezultat al diferențierii limfocitare — amplasarea genelor C și V suferă modificări importante, rezultînd apropierea și integrarea lor.

Au fost sugerate diferite modele care să explice *mecanismul de integrare a genelor V și C* la nivelul DNA și în cursul diferențierii limfocitare. Printre acestea pot fi amintite: inserția copiei, inserția unor excizii, duplicarea laterală, deleția. Ultimul model — *deleția genelor* — propus inițial de Kabat pentru sistemul de gene al globulinei, a fost reținut ca mecanism probabil pentru integrarea genelor C și V.

În cursul ontogeniei, un mare număr de cistroni noi pot fi generați printr-o serie de recombinări somatice datorită unor procese de crossing-over inegal.

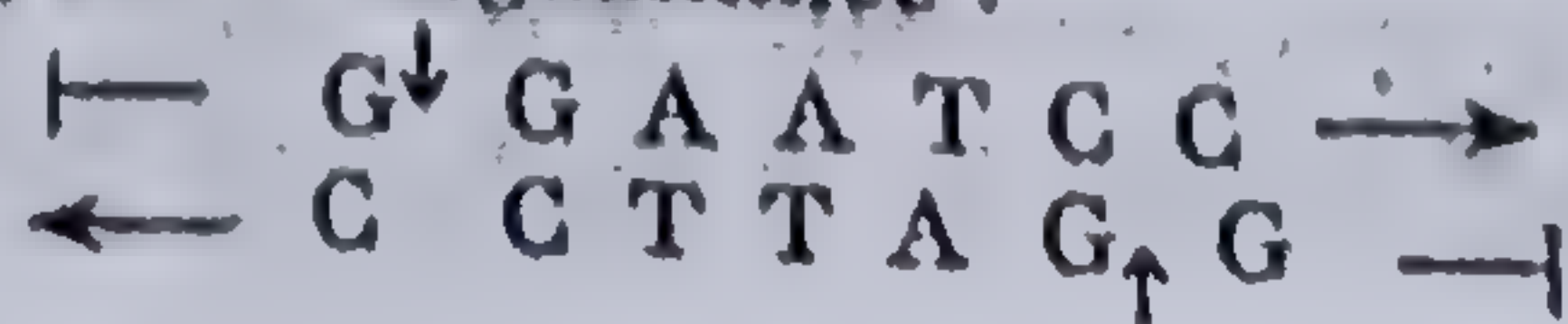
Gally și Edelman (1970) propun mecanismul recombinării moleculare prin crossing-over inegal pentru explicarea translocării V—C și generarea variabilității. În conformitate cu modelul propus de autori (fig. 10) deleția materialului genetic conținut între genele legate V și C este un mecanism de translocare ce poate acționa independent de alte mecanisme (excizie, recombinări între lanțuri etc.).

După Kabat, care de asemenea sugerează că recombinarea somatică este mecanismul de generare a variabilității, DNA din linia germinală poate conține gene care codifică structura de bază a lanțurilor L și H, precum și cîteva segmente „hipervariabile”. În cursul diferențierii somatice limfocitare, unele din aceste segmente vor putea fi translocate printre secvențele de bază, constituind gena V întreagă. Această ipoteză este în acord cu: (a) numărul mai mic de gene V detectat prin hibridizare; (b)

²³⁾ Enzima Eco R—I extrasă din *Esch. coli* R—I clivează specific DNA bicatenar la nivelul perechilor guanină-adenină:



O altă endonuclează, Bam HI, extrasă din *B. amyloliquefaciens*, scindează specific DNA bicatenar la nivelul grupărilor diguaninice:



existența de secvențe identice prezente în regiunea hipervariabilă a mai multor molecule diferite de Ig; (c) lipsa transmiterii ereditare a idiotipurilor. Dacă asemenea translocări sînt acceptate, apare ca necesară existența unor semnale speciale pentru excizia și reinsertia segmentelor de DNA.

În mod asemănător, dacă se acceptă că locurile *V* și *C* sînt localizate pe același cromosom dar separat în cazul liniei germinale embrionare și că, ulterior, în cursul proceselor de ontogeneză, are loc asocierea *V—C*, va trebui să acceptăm intervenția unor enzime specifice care să asigure translocarea. Aceasta implică existența unor situsuri de recunoaștere prezente pe molecula DNA și dezvoltarea semnalelor respective pentru recunoașterea lor de către endonucleaze de restricție (fig. 10). Asemenea enzime au fost identificate la procariote (*Esch. coli*, *B. amyloliquefaciens*) (v. mai înainte), iar analiza DNA imunoglobulinic (Fourgerea și colab., 1976) a evidențiat ca posibilă existența de situsuri de recunoaștere pentru o enzimă de inserție. Tehnicile de inginerie genetică vor fi probabil într-un viitor apropiat apte să abordeze această problemă, odată cu precizarea secvenței moleculelor de DNA complementar mRNA pentru lanțurile L sau H.

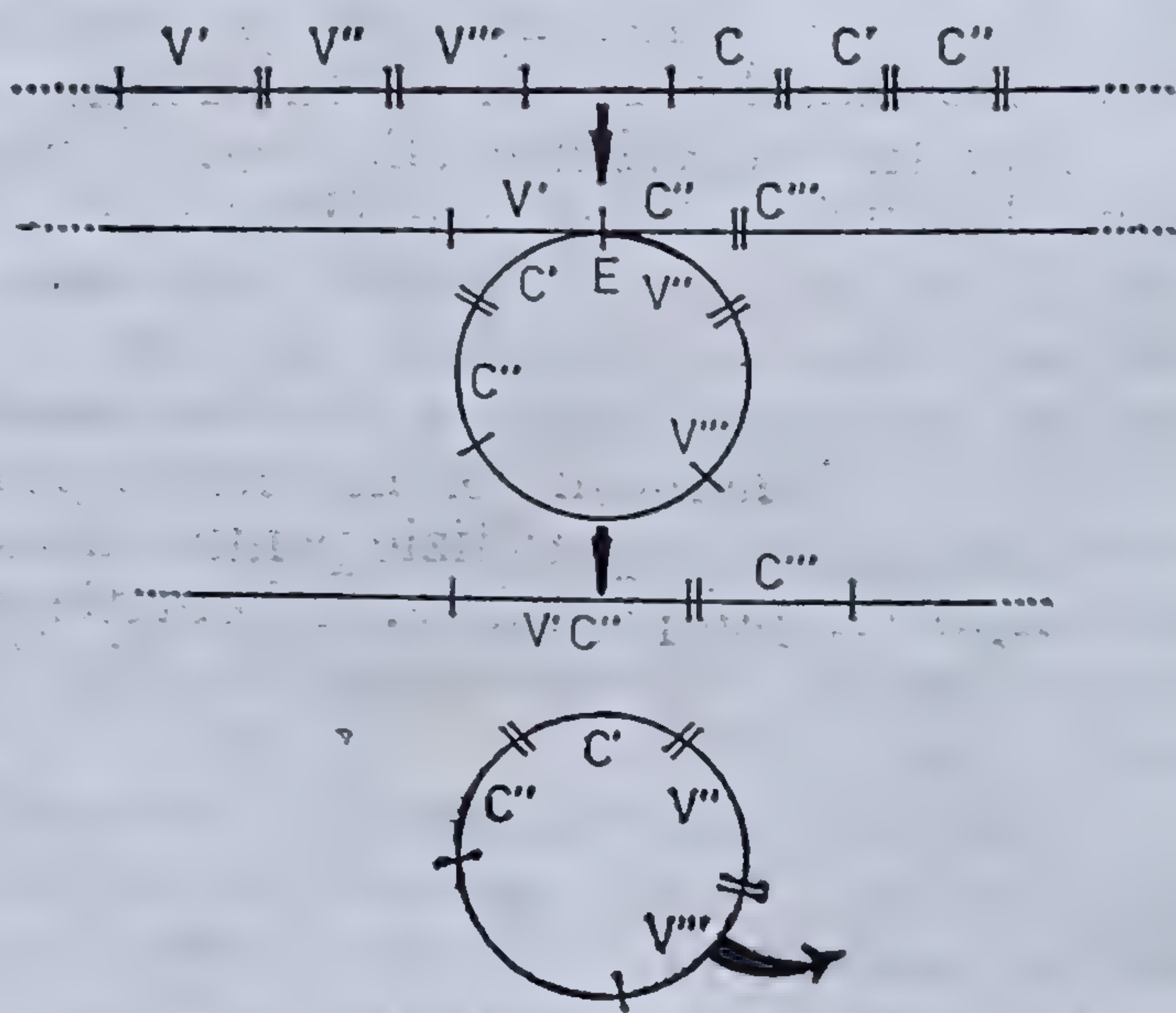


Fig. 10. — Mecanismul deleției în cazul integrării genelor *V* și *C*. (E reprezintă enzima specifică necesară declanșării procesului de recombinare).

Etapile fiziologice ale sintezei moleculelor de Ig au putut fi mai bine precizate datorită unui număr mare de studii (Vitetta și Uhr, 1973; Baumal și Scharff, 1973) care au identificat, la nivel celular, mecanismele de implicare a mRNA. S-a constatat astfel că RNA nuclear din celulele plasmactice conține un precursor al RNA-mesager (pre-mRNA) care are o greutate moleculară mare (conține circa 5 000 de baze). Acest pre-mRNA se separă intranuclear în segmente mai mici, de circa 2 000 baze, care trec în citoplasmă, se fixează pe ribosomi și asigură sinteza lanțurilor H. Din cele 2 000 baze ale mRNA pentru lanțul H, numai 1 350 sînt translate.

În citoplasma celulelor plasmactice au fost identificate și molecule de mRNA pentru lanțuri L; acest mRNA conține 1 250 baze, dintre care 200 constituie o secvență finală de poli(A), ce contribuie la inițierea procesului de fixare pe ribosomi și declanșare a translației. Dintre cele 1 050 baze

secvențate distinct, mRNA pentru lanțul L utilizează la translație numai 690, restul de cea 350 deținând o funcție încă neprecizată. Utilizat în sisteme de omogenate celulare, mRNA pentru lanțul L asigură sinteza unor lanțuri L mai lungi cu aproximativ 20 de aminoacizi decât lanțurile L produse normal de celulele plasmatică. Suplimentul de 20 aminoacizi este amplasat în poziție terminală și este elivabil, rezultând lanțuri L obișnuite sau ceva mai scurte.

Moleculele de mRNA sintetizate nuclear sînt eliberate în citoplasmă unde se fixează pe poliribosomi. În cazul mRNA pentru Ig, s-a observat, de mult timp că mRNA pentru lanțul greu se fixează pe polisomi de 300S diferiți de polisomii 200S, pe care se fixează mRNA pentru lanțurile ușoare. Sinteza polipeptidelor de tip II, componente ale moleculei Ig, este localizată în ribosomii legați de membranele ergastoplasmei plasmocitului, proces care are loc în cazul sintezei celulare a tuturor proteinelor ce urmează a fi secretate extracelular. Polipeptidele de tip L (lanțuri ușoare) par să fie sintetizate de ribosomii din masa citoplasmatică, așa cum rezultă din faptul că ei pot fi găsiți liberi în citoplasma plasmocitului (Baumal și Scharff, 1973).

O parte din lanțurile ușoare din citoplasma plasmocitului au fost identificate pe polisomii lanțurilor grele. Acest fapt a dus la ipoteza că lanțurile ușoare, liberate inițial în citoplasmă, se leagă — prin legături disulfurice — de lanțurile grele pe măsură ce acestea sînt sintetizate la nivelul ribosomilor legați de membrana ergastoplasmei.

Cercetări ulterioare (Baumal și Scharff, 1976) au arătat însă că legarea lanțurilor L cu cele II nu are loc pe ribosomi, deoarece la acest nivel nu apar încă legăturile disulfurice interlanțuri. Se pare că asamblarea necovalentă și toate legăturile covalente ce asigură structura finală a moleculei de Ig se realizează în cisterna ergastoplasmică.

Un component major în sinteza proteinelor îl constituie ribosomii, care servesc drept suport fizic pentru mecanismele biochimice de asamblare a lanțurilor polipeptidice. Schematic, participarea ribosomilor la sinteza proteinelor este reprezentată în fig. 11. Principalele trepte ale acestui proces sînt :

a) Eliberarea din nucleu a unor subunități ribosomale (40S și 60S) nou sintetizate, care rămîn sub formă „nativă” (separate) pînă ce se angajează în procesul de sinteză a lanțurilor polipeptidice.

b) Combinarea subunității 40S cu tRNA și cu „factorii de inițiere”, printr-o reacție GTP-dependentă. Aceasta constituie prima treaptă efectivă a procesului de sinteză proteică și necesită păstrarea disocierii între subunitățile 40S și 60S.

c) Combinarea subunității 60S, a mRNA și a altor factori de inițiere cu complexul de inițiere 40S (v. treapta b), rezultînd „complexul de inițiere 80S”. Această treaptă constituie declanșarea formării polisomilor, deoarece complexe de tip 80S se adaugă de-a lungul mRNA, la regiunea de inițiere a acestuia.

d) Disocierea de ribosomi „liberi”, de tip 80S, care are loc numai după ce polipeptidul a fost sintetizat și pe măsura eliberării acestuia. La rîndul lor, ribosomii 80S pot fi scindați în subunități ribosomale „native” (v. treapta a), sub acțiunea „factorului de disociere”. O dată disociați în subunități „native”, acestea pot reîntra în ciclul de sinteză

(Cooper, 1977). Concentrația citoplasmică a „factorului de disociere” devine astfel un element care asigură reglarea sintezei de molecule Ig, deoarece asigură sursa de ribosomi potențial activi, indispensabili răspunsului fiziologic limfocitar la mitogeni.

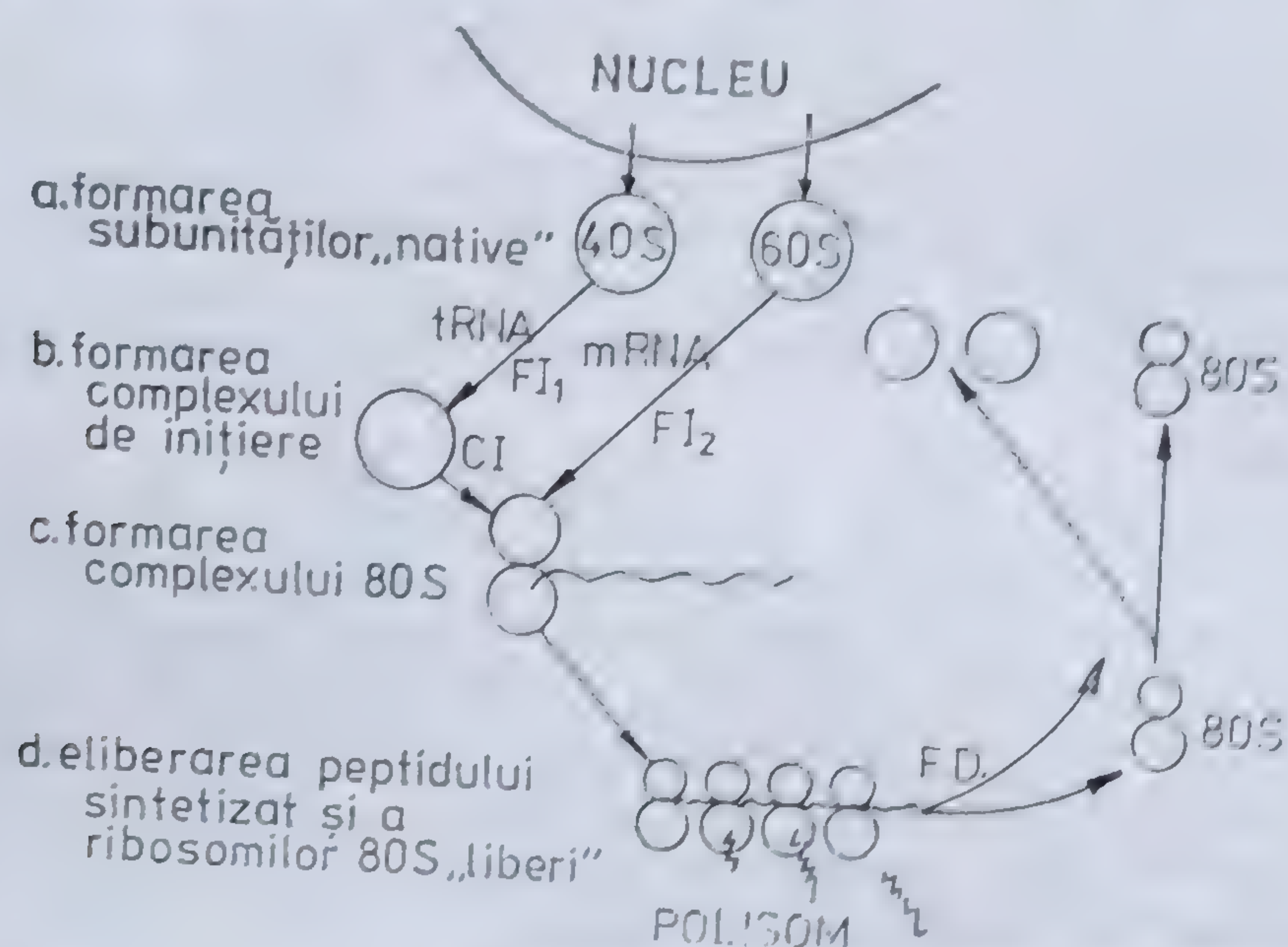


Fig. 11. — Schema participării ribosomilor la sinteza lanțurilor polipeptidice de imunoglobulină. FI_1 și FI_2 = factori de inițiere; X.I. = complex de inițiere; F.D. = factor de disociere.

Activitatea „factorului de disociere” este dependentă de două mecanisme celulare binecunoscute — balanța de nucleotide ciclice și clivarea proteolitică — ambele reglând fosforilarea (Cooper, 1977). Asemenea activități au fost observate în limfocite, imediat după declanșarea proceselor de activare imună, care dezvoltă o sinteză proteică foarte intensă. Astfel, modificarea nivelelor nucleotidelor ciclice activează protein-kinaza să fosforileze „factorul de disociere”, care devine activ pe această cale. Invers, liberarea de enzime proteolitice poate cliva o proteină inactivă, rezultând de asemenea un „factor de disociere” activ în prezența ionilor K^+ și Ca^{2+} (implicați și în metabolismul cGMP).

Sinteza lanțurilor H și L pe polisomii respectivi are loc foarte rapid; astfel, sinteza unui lanț L se realizează în 30 de secunde, iar cea a lanțului H într-un minut. Eliberarea din celulă a moleculelor formate din lanțurile L și H astfel formate nu are însă loc decât după circa 20 de minute (în plasmocitul normal) sau mai mult (în cazul celulelor mielomatoase). Această perioadă de lag corespunde timpului necesar pentru transportul intracelular al lanțurilor sintetizate, pentru asamblarea lor și pentru fixarea la lanțul polipeptidic a unui grup oligozaharidic.

Asamblarea moleculei de Ig se face în două trepte: inițial, după sinteza ribosomală a lanțurilor H și L, are loc formarea de molecule H_2L_2 , cu coeficient de sedimentare 7S, care constituie faza finală a moleculelor monomere IgG, IgA, IgD și IgE; ulterior, pentru moleculele polimere IgM și IgA, are loc o a doua fază, de polimerizare.

În prima treaptă, pentru a se ajunge la forma finală H_2L_2 , se constituie ca intermediari atât formele H_2 cât și HL , în funcție de legăturile disulfurice interlanțuri care se realizează.

În a doua treaptă a sintezei, polimerizarea IgA și IgM necesită mecanisme mai complexe. Polimerizarea are loc după angajarea moleculei în cisterna ergastoplasmică, și în cazul moleculei de IgM sau IgA (v. mai departe), polimerul se constituie cu ajutorul lanțului J, sintetizat numai de plasmocit. Pentru polimerizare, este necesar să se realizeze trei condiții: a) liberarea prin reducere a radicalilor sulfhidril, necesari cuplării monomerilor; b) intervenția unei enzime corespunzătoare, care să asigure formarea punților disulfurice între monomeri; c) prezența piesei J, de legătură.

O problemă particulară o ridică IgA secretorie, care — pe lângă dimerul $(IgA)_2$ și piesa J, de legătură — conține și *componenta secretorie* (v. tabelul nr. 4). Această componentă secretorie nu este sintetizată la nivelul plasmocitului, ci de către anumite celule epiteliale (ale mucoasei bronșice, spre exemplu), unde poate fi identificată sub formă liberă, la nivelul aparatului Golgi și al membranei citoplasmatică. Asemenea molecule, ale componentei secretorii, de la nivelul membranei celulei epiteliale, pot fixa dimeri de IgA; complexul este apoi încorporat de celula epitelială, transportat în citoplasmă și apoi secretat în lumenul bronhial (intestinal etc.).

La nivelul plasmocitului, molecula Ig urmează o cale de transport intracelular bine definită. După pătrunderea lanțurilor H și L în cisterna ergastoplasmică și asamblarea moleculei de Ig, se formează veritabile „vezicule secretorii”, care sînt eliminate din cisternă și pătrund în aparatul Golgi. Aici, sub formă de vezicule de origine golgiană, părăsesc concavitatea aparatului Golgi și sînt propulsate, prin curenții citoplasmatici, în citoplasmă.

Fixarea oligozaharidului pe molecula de Ig se face în etape. Primul carbohidrat fixat pe lanțurile de Ig²⁴⁾ este glucosamina, iar fixarea se face la asparagină și are loc la nivelul cisternei ergastoplasmice. Ulterior, manoză este legată atât în cisternă cât și în aparatul Golgi, iar glucoza și galactoza sînt fixate în veziculele aparatului Golgi. Acidul sialic este ultimul glucid fixat și această legare are loc imediat înainte de secreția moleculei de Ig.

Secreția moleculelor de Ig din plasmocit se face de regulă prin granulele secretorii. După încorporarea în citoplasmă a acestor granule, ele secretă conținutul lor extracelular printr-un proces de *pinocitoză inversă*.

Mai multe studii sugeraseră, în trecut, că fixarea oligozaharidului pe molecula Ig ar avea drept scop asigurarea procesului de secreție. Cercetări mai recente au demonstrat însă că rolul glucidelor în mecanismele de secreție a Ig este nul, dealtfel și în cele de sinteză a moleculei de Ig. Oligozaharidul nu pare să dețină rol nici în transportul intracelular al Ig, ci este mai degrabă efectul acestuia: la anumite nivele ale transportului are loc fixarea unor monozaharide, ca rezultat al legării moleculei Ig de structurile veziculei secretorii în etape diferite. Dealtfel, așa-

²⁴⁾ În cazul moleculei de IgG, fixarea oligozaharidului se face la lanțul H, și anume în domeniul C_{H2}.

În prima treaptă, pentru a se ajunge la forma finală H_2L_2 , se constituie ca intermediari atât formele H_2 cât și HL , în funcție de legăturile disulfurice interlanțuri care se realizează.

În a doua treaptă a sintezei, polimerizarea IgA și IgM necesită mecanisme mai complexe. Polimerizarea are loc după angajarea moleculei în cisterna ergastoplasmică, și în cazul moleculei de IgM sau IgA (v. mai departe), polimerul se constituie cu ajutorul lanțului J, sintetizat numai de plasmocit. Pentru polimerizare, este necesar să se realizeze trei condiții: a) liberarea prin reducere a radicalilor sulfhidril, necesari cuplării monomerilor; b) intervenția unei enzime corespunzătoare, care să asigure formarea punților disulfurice între monomeri; c) prezența piesei J, de legătură.

O problemă particulară o ridică IgA secretorie, care — pe lângă dimerul $(IgA)_2$ și piesa J, de legătură — conține și *componenta secretorie* (v. tabelul nr. 4). Această componentă secretorie nu este sintetizată la nivelul plasmocitului, ci de către anumite celule epiteliale (ale mucoasei bronșice, spre exemplu), unde poate fi identificată sub formă liberă, la nivelul aparatului Golgi și al membranei citoplasmatică. Asemenea molecule, ale componentei secretorii, de la nivelul membranei celulei epiteliale, pot fixa dimeri de IgA; complexul este apoi încorporat de celula epitelială, transportat în citoplasmă și apoi secretat în lumenul bronhial (intestinal etc.).

La nivelul plasmocitului, molecula Ig urmează o cale de transport intracelular bine definită. După pătrunderea lanțurilor H și L în cisterna ergastoplasmică și asamblarea moleculei de Ig, se formează veritabile „vezicule secretorii”, care sînt eliminate din cisternă și pătrund în aparatul Golgi. Aici, sub formă de vezicule de origine golgiană, părăsesc concavitatea aparatului Golgi și sînt propulsate, prin curenții citoplasmatici, în citoplasmă.

Fixarea oligozaharidului pe molecula de Ig se face în etape. Primul carbohidrat fixat pe lanțurile de Ig²⁴⁾ este glucozamina, iar fixarea se face la asparagină și are loc la nivelul cisternei ergastoplasmice. Ulterior, manoză este legată atât în cisternă cât și în aparatul Golgi, iar glucoza și galactoza sînt fixate în veziculele aparatului Golgi. Acidul sialic este ultimul glucid fixat și această legare are loc imediat înainte de secreția moleculei de Ig.

Secreția moleculelor de Ig din plasmocit se face de regulă prin granulele secretorii. După încorporarea în citoplasmă a acestor granule, ele secretă conținutul lor extracelular printr-un proces de *pinocitoză inversă*.

Mai multe studii sugeraseră, în trecut, că fixarea oligozaharidului pe molecula Ig ar avea drept scop asigurarea procesului de secreție. Cercetări mai recente au demonstrat însă că rolul glucidelor în mecanismele de secreție a Ig este nul, dealtfel și în cele de sinteză a moleculei de Ig. Oligozaharidul nu pare să dețină rol nici în transportul intracelular al Ig, ci este mai degrabă efectul acestuia: la anumite nivele ale transportului are loc fixarea unor monozaharide, ca rezultat al legării moleculei Ig de structurile veziculei secretorii în etape diferite. Dealtfel, atașă-

²⁴⁾ În cazul moleculei de IgG, fixarea oligozaharidului se face la lanțul H, și anume în domeniul C_H2.

rea monozaharidelor la molecula Ig se face sub acțiunea unor transglicozidaze fixate pe membrană, și care nu sînt specifice pentru molecula de Ig.

Secreția moleculelor de Ig are loc, uneori, în mod exploziv, ca rezultat al excreției de vacuole nucleare din plasmocit, a clasmatozei²² acestuia sau chiar a citolizei plasmocitare. Aceste fenomene nu par să fie însă fiziologice, deoarece ele cauzează pierderi importante de material celular din fondul limitat de plasmocite.

Controlul secreției de molecule Ig nu este decît parțial cunoscut. Ig reprezintă 10—40% din totalul proteinelor sintetizate de plasmocit, dar în același timp constituie totalitatea proteinelor secretate de aceste celule. În mod normal, sinteza de lanțuri H și L este echilibrată (echimolaritate): în anumite condiții, însă, cum este cazul ganglionilor limfatici hiperimuniizați, plasmocitele pot sintetiza și secreta un exces de lanțuri ușoare. În condiții patologice (mielom), de asemenea, are loc sinteza de lanțuri ușoare în foarte mare exces. Cu alte cuvinte, mutația la plasmocitom antrenează și un dezechilibru în balanța sintezei echimoleculare de lanțuri grele și ușoare. În unele linii celulare s-au putut evidenția convertiri spontane de plasmocite din producători de IgG în producători de lanțuri ușoare și, ulterior, chiar în neproducători de polipeptide Ig. Incidența unor astfel de convertiri este mare (10^{-3} — 10^{-4} per celulă per generație) și procesul este intensificat prin acțiunea agenților mutageni.

Mutageneza mărește și frecvența variațiilor de structură primară a lanțurilor Ig produse de linia plasmocitară. Astfel, spre exemplu, s-au observat variante rezultate din deleții care afectează cel mai des domeniul C3 al lanțurilor H, sau variante constind din alterări ale lanțurilor H care duc la modificări de subclase ale moleculelor de Ig sintetizate și secretate.

Metabolizarea imunoglobulinelor urmează o cale similară cu cea a altor proteine plasmatice. Procesele de metabolizare au fost studiate cu ajutorul metodelor de radiomarcare și o sinteză a rezultatelor obținute, la specia umană, sînt prezentate în tabelul nr. 6.

Tabelul nr. 6

Metabolismul imunoglobulinelor umane

Caracteristica	IgG	IgM	IgA	IgD	IgE
Rata de sinteză (mg/kg/zi)	33.0	6.7	24.0	0.4	0.016
Rata de catabolizare (procentul de degradare la nivel intravascular/zi)	6.7	18.0	25.0	37.0	89.0
Concentrația serică (mg/ml)	12.1	0.93	2.5	0.023	0.0006
Semiviața (în zile)	22.5	5.1	5.8	2.8	2.5
Concentrația intravasculară (%)	45	80	42	73	51

²²⁾ Separarea și eliminarea de fragmente din citoplasma plasmocitului.

Catabolismul Ig prezintă o intensificare evidentă în cursul febrei. Relația dintre rata de degradare a Ig și concentrația sa serică depinde de clasa de Ig; astfel, în cazul IgG, catabolismul se accentuează pe măsură ce concentrația serică crește, și invers, ambele procese asigurând în final o autoreglare a nivelelor IgG serice. În cazul IgA și IgM însă, catabolismul nu este afectat de concentrațiile serice, iar în cazul IgE și IgD catabolizarea crește atunci când nivelele serice sînt scăzute.

Investigațiile privind metabolismul diverselor fragmente din molecula de Ig au arătat că fragmentele Fab, ca și lanțurile L, au o semiviață foarte scurtă (mai puțin de 24 de ore), în timp ce fragmentele Fc au o semiviață comparabilă cu cea a moleculei integrale (22,5 zile pentru IgG).

IgG integrală are o semiviață practic de zece ori mai lungă decît molecula de IgE.

Așa cum rezultă și din tabelul nr. 6, în timp ce cea mai mare parte a moleculelor de IgG și IgA sînt localizate extravascular, moleculele de IgM și IgD sînt localizate preferențial intravascular.

3. Principalele clase de Ig

După cum s-a amintit (v. tabelul nr. 4), există 5 clase de Ig cunoscute în prezent; dintre acestea, IgG, IgE și IgD — sînt monomere, iar IgA și IgM polimere.

Imunoglobulinele G posedă o structură care corespunde formulei generale H_2L_2 și care a fost larg studiată la animale de laborator și la om (v. fig. 7 și tabelele nr. 4 și 7).

Anticorpii IgG participă la un mare număr de procese imune mediate umoral. La formarea situsului lor de combinare participă domeniile V_H și V_L . Domeniul C_H2 are fixat fragmentul oligozaharidic imunoglobulinic și, în cazul subclaselor IgG1, IgG2 și IgG3, conține situsul de fixare a complementului. Domeniul C_H3 este responsabil, în cazul IgG1 și IgG3, de fixarea citofilică pe macrofage a anticorpului; același fragment al regiunii carboxil-terminală asigură fixarea pe mastocite de la animale de diverse specii.

Toate subclasele de IgG umană sînt transferabile diaplacentar, de la mamă la făt.

Anticorpii IgG pot fi precipitanți, aglutinanți, fixatori de complement (hemolitici), anafilactizanți, citofili pentru macrofage etc.; nu posedă însă activitate reaginică propriu-zisă. Anticorpii IgG participă cu precădere la rezistența imună în infecțiile bacteriene, iar subclasele IgG2 și IgG4 constituie majoritatea anticorpilor față de antigenele polizaharidice.

Imunoglobulinele M sînt pentamere $(L_2H_2)_5$, astfel că au o greutate moleculară foarte mare (900 000 daltoni) și un coeficient de sedimentare 19S²⁶⁾. În prezență de 2-mercaptoetanol, în soluții tampon nedisociabile, IgM eliberează subunități monomerice, cu G.M. = 180 000 și 7,8 S; procesul este reversibil. Fiecare subunitate poate fi la rîndul său redusă,

²⁶⁾ Motiv pentru care unii autori continuă să le denumească „macroglobuline”.

separându-se lanțuri L (*kappa* sau *lambda*) cu G.M. = 23 000, lanțuri μ cu G.M. = 58 000 și oligozaharide, care corespund la 5–10% din G.M. totală a moleculei. S-au identificat, pe lanțurile μ , cîte cinci oligozaharide: unul legat de C_H1, altul în regiunea „balama”, iar celelalte trei în fragmentul Fc (v. fig. 4). Supusă acțiunii enzimelor proteolitice, ca și molecula de IgG, pentamerul IgM liberează fragmente de tip Fab și Fc, care au însă proprietăți distincte; astfel, papaina și pepsina separă fragmente Fab sau (Fab' μ)₂, iar tripsina separă fragmentul pentamERIC (Fc μ)₅, cu G.M. = 340 000. Deoarece, prin reducere menajată, fragmentul pentamERIC liberează cinci fragmente Fc μ , s-a ajuns la concluzia că molecula de IgM este constituită din 5 subunități legate între ele prin punți disulfurice, la nivelul segmentului carboxil-terminal al lanțurilor grele (fig. 12). Electronmicroscopia a confirmat structura stelată, cu 5 ramificații, a moleculei de IgM, în care fiecare monomer are forma în Y. Diametrul moleculei este de 32 nm, distanța de la centru la punțile disulfurice fiind de 8–10 nm, iar lungimea fiecărei ramificații de 6–8 nm.

Structural, molecula de IgM prezintă lanțuri ușoare identice cu cele ale IgG: *lambda* și *kappa*. În privința lanțurilor grele, însă, în afara

Tabelul nr. 7

Proprietățile claselor de Ig la specia umană

Caracterul	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Formula moleculară	L ₂ γ ₂	L ₂ α ₂ sau (L ₂ α ₂) ₂ JCS	(L ₂ μ ₂) ₅ J	L ₂ δ ₂	L ₂ ε ₂
Grentatea moleculară	150 000	152 000 sau 385 000	900 000	175 000	190 000
Coeficientul de sedimentare	6–7 S	7–11 S	19 S	6,1 S	8,2 S
Conținutul în glucide (%)	2,5	5–10	5–10	5–10	11,5
Procentul din Ig totală serică	75–85	5–10	5–10	1	sub 1
Concentrația în serul adultului (mg/ml)	12,1	2,5	0,93	0,023	0,003
Conc. în serul nou născutului	13,5	—	0,1	—	3 × 10 ⁻⁵
Conc. în ser la 6 luni	4,5	0,16	0,54	—	16 × 10 ⁻⁵
Conc. în ser la 6 ani	9,6	1,01	0,76	0,011	65 × 10 ⁻⁵
Conc. în ser la 14 ani	14,9	1,33	0,84	0,036	86 × 10 ⁻⁵
Transfer diaplacentar	+	—	—	—	—
Activitate reaginică	—(?)	—	—	—	—
Fixare pe monocite	+	—	—	—	+
Fixarea complementului:					
— pe calea clasică	+	—	+	—	—
— pe calea alternativă	+	+	+	—	—
Momentul apariției după stimulul imunizant	târziu	intermediar	imediat	—	timpuriu
Valența pentru legarea antigenului	2	2	10(5)	?	2
Paraproteinemii asociate	mielom γG	mielom γA	macro- globuli- nemie Walder- ström	mielom γD	mielom γE sau ND

domeniului V_H , în regiunea constantă au fost identificate patru domenii distincte: $C_{\mu 1}$, $C_{\mu 2}$, $C_{\mu 3}$ și $C_{\mu 4}$, separate prin patru grupuri disulfurice interlanț. Între lanțurile γ și μ au putut fi evidențiate zone de omologie a secvenței aminoacizilor, cele mai importante fiind identificate între domeniile $C_{\gamma 1}$ și $C_{\mu 1}$, $C_{\gamma 2}$ cu $C_{\mu 3}$ și între $C_{\gamma 3}$ și $C_{\mu 4}$. Pe fiecare lanț

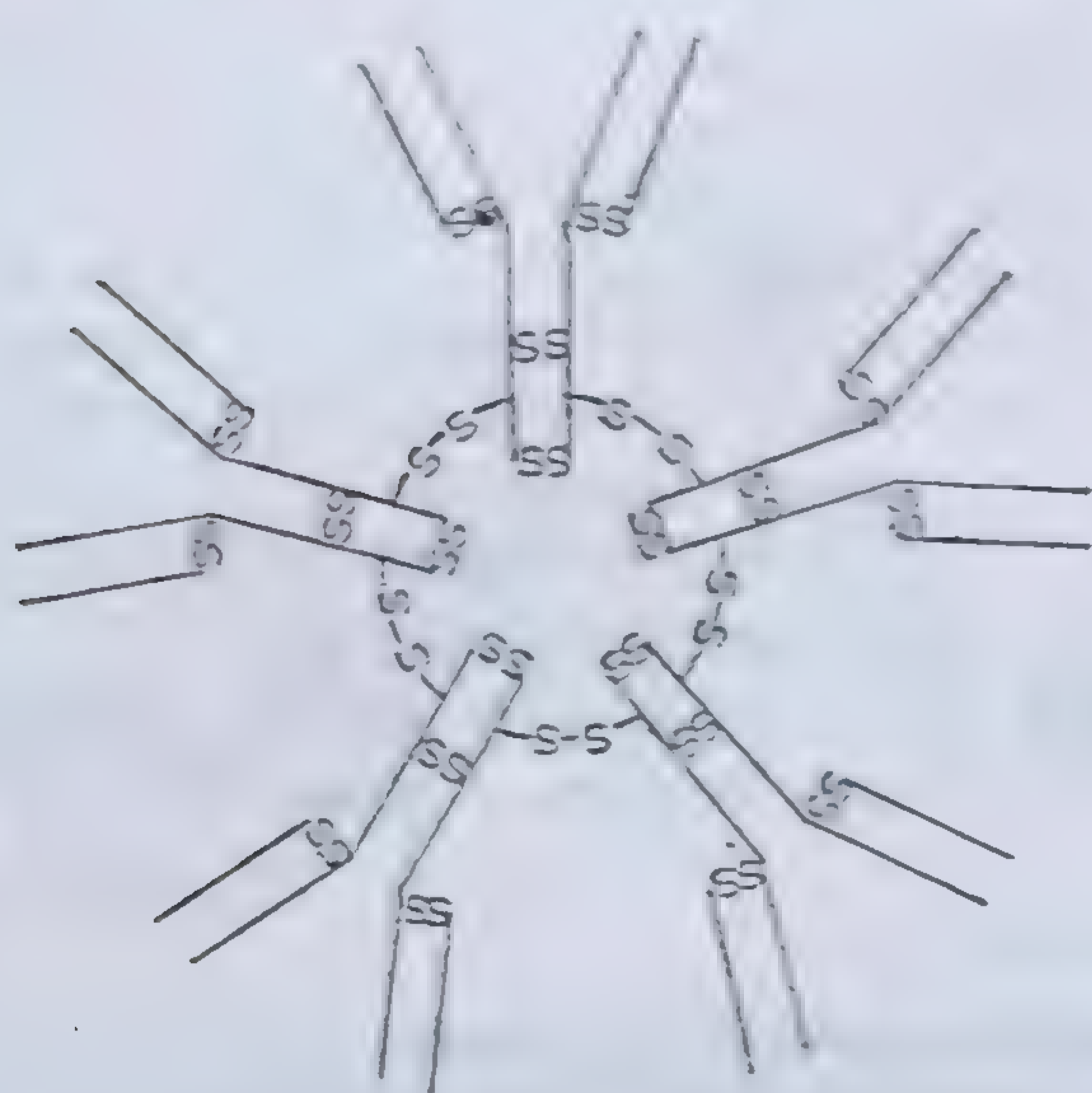


Fig. 12. — Structură schematică a moleculei pentamerice de IgM.

greu μ sunt fixate cîte 5 oligozaharide: două în domeniul $C_{\mu 1}$, două în $C_{\mu 3}$ și unul în $C_{\mu 4}$. În funcție de structura primară a lanțurilor grele, molecula de IgM se poate prezenta ca două subclase: IgM1 și IgM2. Fiecare monomer de IgM prezintă cîte două punți disulfurice între lanțurile μ , iar întreaga moleculă cuprinde și un polipeptid suplimentar — lanțul J — bogat în cisteină, cu proprietăți acide accentuate și cu o G.M. de 20 000 daltoni. Lanțul J este considerat că deține un rol în polimerizarea pentamerului de IgM (tabelul nr. 7).

Situsurile anticorpice ale moleculei de IgM sînt, teoretic, în număr de zece, fapt demonstrabil experimental cu ajutorul unor antigene de talie mică: un mol de IgM este neutralizabil prin 10 moli de haptенă. Din cauza aglomerării spațiale, însă, numai în mod excepțional pot fi funcționale concomitent toate cele 10 situsuri de combinare. La iepure, spre exemplu, folosind metoda marelui prin afinitate, s-a constatat că o moleculă de anticorpi IgM prezintă cinci situsuri cu afinitate mare și alte cinci cu afinitate slabă.

Molecula de IgM nu trece diaplacentar, de la mamă la făt. Este prima clasă de Ig care apare la noul născut și tot prima care participă la răspunsul imun primar. Nu are activitate reaginică și nu se fixează pe mastocite sau monocite. Este capabilă să fixeze complementul numai prin calea alternativă.

Anticorpii IgM apar în ser foarte devreme în răspunsul imun: la trei zile de la administrarea antigenului devin detectabili în ser, iar titrul lor maxim este atins la 5–6 zile. După circa 10 zile, concentrația anticorpilor IgM scade masiv, fiind înlocuiți prin anticorpi IgG (v. cap. III, A).

Imunoglobulinele A sînt prezente în serul sanguin, dar — sub formă de anticorpi — prezența lor este caracteristică secrețiilor mucoase: colostrul, saliva, lacrimile, mucusul bronșic și intestinal etc. În ser sînt prezente în mod predominant sub formă monomerică L_2H_2 cu G.M. = 152 000 și 7S (tabelul nr. 4), iar în secreții domină forma dimerică secretorie 11S. Forma dimerică conține și un lanț J, fixat prin legături disulfurice; iar forma secretorie conține încă un lanț, denumit component secretorie (CS), a cărui structură nu este încă precizată. Molecula de IgA secretorie are astfel formula $(L_2H_2)_2J-CS$ (v. tabelul nr. 7).

Au fost identificate două subclase de IgA, și anume: IgA1, care reprezintă 93% din IgA serică și 75% din IgA secretorie, și IgA2, care participă 7% în ser și 25% în secreții. IgA2 prezintă lanțurile ușoare sub formă de dimer, stabilizat printr-o punte disulfurică; alte două legături disulfurice există între fiecare lanț L și lanțul H corespunzător.

Lanțurile α au G.M. = 50 000, la care se adaugă molecule oligozaharidică (5—10%). Sub acțiunea enzimelor proteolitice, lanțurile se liberează fragmente Fab α , Fc α și (Fab' α) $_2$. Aceste lanțuri prezintă un domeniu V $_H$ și trei domenii C α ; ultimul domeniu C α 3 prezintă o mare omologie (50—60%) cu domeniul C μ 4 al IgM.

Microscopia electronică a indicat o structură în Y pentru moleculele IgA atât mono-, cât și dimere. IgA dimer se prezintă însă ca un dublu Y, legați împreună de-a lungul aceleiași axe la capătul carboxil-terminal al lanțurilor grele; cele 4 fragmente Fab sînt orientate, două câte două, în direcții opuse. Poziția lanțului J nu a putut fi determinată electronic.

IgA nu se transferă diaplacentar, dar este secretată în mari cantități cu colostrul, ceea ce asigură nou născutului o protecție corespunzătoare (noul născut nu sintetizează IgA) (tabelul nr. 7).

IgA nu are proprietăți de anticorp citofil și nici activitate reaginică; constituie un activator eficace al sistemului complement, dar numai prin calea alternativă.

Funcția de bază a anticorpilor IgA se desfășoară la nivelul mucoaselor și secrețiilor, asigurînd procesele de apărare locală.

Imunoglobulinele D sînt prezente în ser în cantități mici (tabelul nr. 7) și cunoștințele privind structura și rolul lor imunologic sînt reduse.

IgD sînt monomere, au o constantă de sedimentare 6.1—6.2 S și o G.M. de 175 000 (sau 180 000), net superioară monomerilor de IgG și IgA. Datorită discrepantei dintre constanta de sedimentare și greutatea moleculară, rezultă că molecula de IgD trebuie să fie mai compactă decît alte molecule de Ig, fapt care corespunde și cu sensibilitatea sa mai mare la proteoliză.

Lanțurile H de IgD au o greutate moleculară de 55 000—59 000, la care se adaugă 5—10% oligozaharide. Între lanțurile grele există o singură legătură disulfurică.

Datele privind structura IgD au fost stabilite pe produsul elaborat de mielom IgD Rowe. În ceea ce privește rolul lor biologic, cunoștințele actuale sînt foarte reduse. S-a precizat că molecula de IgD deține rol de receptor pe unele limfocite B, care dealtfel pot purta, simultan, și molecule de IgM. În ceea ce privește rolul efector imunologic al IgD, încă nu sînt elemente precizate (tabelul nr. 7).

Într-un studiu privind receptorii de tip IgD de pe limfocitele B, Kermani-Arab și colab. (1977) constată că sinteza de DNA în aceste celule este activată când limfocitul purtător de IgD este stimulat cu anticorpi anti- δ . Asemenea limfocite stimulate, care poartă IgD, demonstrează un efect de potențare asupra răspunsului limfocitelor T la PHA. Rezultatele lui Kermani-Arab și colab. sugerează un rol catalizator al IgD pentru limfocitul T și, în general, un rol regulator pentru diferențierea celulară.

Imunoglobulinele E sînt cele care asigură realizarea răspunsului imun de tip „reaginic”. În serul sanguin se pot pune în evidență concentrații foarte reduse de IgE (tabelul nr. 7).

Molecula de IgE are o greutate moleculară de 190 000, o constantă de sedimentare 8, 2 S, un conținut în glucide de 11–12% și este monomerică. Sub acțiunea enzimelor proteolitice liberează două fragmente Fab și unul Fc. Lanțul greu ϵ are o greutate moleculară de 61 000 și include 537 reziduuri de aminoacizi și cinci legături —S—S—interlanț, dintre care una în regiunea V_H și alte patru în regiunea constantă, delimitînd patru domenii C_ε. În regiunea constantă sînt fixate 6 molecule oligozaharidice, dintre care trei pe domeniul C_{ε1}, una pe C_{ε2} și două pe C_{ε3}.

Domeniul C_{ε4} nu leagă oligozaharide, însă conferă moleculei de IgE proprietatea particulară de a se fixa pe celule autologe²⁷⁾.

IgE se fixează pe bazofile și pe mastocitele țesutului conjunctiv subdermic, provocînd stimularea acestor celule ca să libereze mediatori farmacocinetici variați, în special de tipul histaminei. Acest mecanism constituie substratul acțiunii IgE în multiple procese de *hipersensibilitate imediată*, de tipul șocului anafilactic, astmului, febrei de fîn, urticariei și altor fenomene „reagice” (v. cap. III, B).

F. Sistemul complement

Studiile inițiale ale lui Jules Bordet, întreprinse la sfîrșitul secolului trecut (1895–1898), au evidențiat existența în serul normal și/sau imun a unor substanțe care, în colaborare cu anticorpi specifici pentru o celulă, pot determina citoliza acesteia. Substanțele din ser care au acest rol „complementar” în citoliza imună au fost denumite „alexină” de către Bordet; ulterior, Ehrlich a introdus termenul de *complement*.

Complementul este un sistem complex, care conține un număr mare, încă incomplet determinat, de componente globulinice serice, dintre care majoritatea sînt termosensibile la 56°C. Pentru a participa la reacții imune complementul trebuie în prealabil „activat” (C→C’), acest proces fiind rezultatul unor reacții „în cascade”, în care odată activată o primă componentă, se declanșează o suită de reacții succesive de activare a celorlalte componente. Activarea sistemului complement are fie o bază imunologică (activare prin complexe antigen—anticorp), fie neimunologică (activare prin endotoxine).

²⁷⁾ Domeniul C_{ε4} al IgE prezintă o mare omologie cu domeniul C_{γ3} al IgG. În plus, așa cum subliniază Bach (1978), este demn de remarcă că molecula IgG, care este lipsită de un domeniu C_{γ4}, se fixează pe mastocite și macrofage de la alte specii prin intermediul domeniului C_{γ3}.

Sistemul complement intervine nu numai în procesele de citoliză, ci și în alte fenomene imune (fagocitoză, chimiotactism, anafilaxie etc.) sau neimune (coagularea sîngelui, infarctizări etc.).

Inactivarea sistemului complement (C) se poate obține prin: (a) factori fizici (încălzire la 56°C, adsorbție pe caseină, kieselguhr, cărbune activat etc.); (b) factori chimici (acizi, baze, amine primare, eter, cloroform, alcool, săruri biliare, esteri ai acizilor grași etc.); (c) factori biologici (inhibitori prezenți în serul sanguin, extracte tisulare sau bacteriene, enzime proteolitice și, în unele cazuri, veninuri, levuri etc.).

1. Calea clasică de activare a complementului

Cele 9 componente (C1—C9) ale complementului care participă la calea clasică — imună — de activare pot fi grupate în 3 categorii funcționale: (a) unitatea de recunoaștere; (b) grupul de activare; (c) grupul de atac (fig. 13).

Unitatea de recunoaștere a complexelor antigen—anticorp și a moleculelor de IgG agregate este un complex molecular format din 3 proteine: C1_q, C1_r și C1_s, legate prin ioni de calciu²⁸⁾.

C1_q este veritabila unitate de recunoaștere. Are o G.M. mare (tabelul nr. 8) și este constituită din 6 subunități de câte 3 polipeptide grupate în triplu helix, bogate în glicină și hidroxilizină, conținând și polimeri de glucoză (ca în cazul collagenului). Complexul are structură globulinică și este termolabil (56°C).

Tabelul nr. 8

Principalele caracteristici ale componentelor sistemului complement

Componentul	G.M.(S)	Mobilitatea electroforetică	Termosen-sibilitatea	Concentrația serică (μg/ml)	Componentele rezultate prin clivare
C1 _q	388 000 (11S)	γ ₂	+	190	C1s (G.M. 33 000) C4a, C4b } C3-convertază C2a, C2b }
C1 _r	168 000 (7S)	β	++	?	
C1 _s	80 000 (4S)	α ₂	0	120	
C4	240 000 (10S)	β ₁	0	430	
C2	117 000 (5,5S)	β ₂	++	30	C3a, C3b C5a, C5b
C3	180 000 (8,7S)	β ₁	—	1300	
C5	185 000 (9,5S)	β ₁	—	75	
C6	125 000 (5,8 S)	β ₂	+	60	
C7	120 000 (5,7 S)	β ₂	—	?	
C8	150 000 (8S)	γ ₂	+	30	
C9	79 000 (4,5S)	α	—	1	

²⁸⁾ A fost descrisă și o a patra subcomponentă, C1t, care ar avea calitatea de a stabiliza macromolecula C1, fără a participa la funcția de recunoaștere. Mai mulți autori consideră însă că C1t este un contaminant în preparatele de C1 (Möller, 1976).

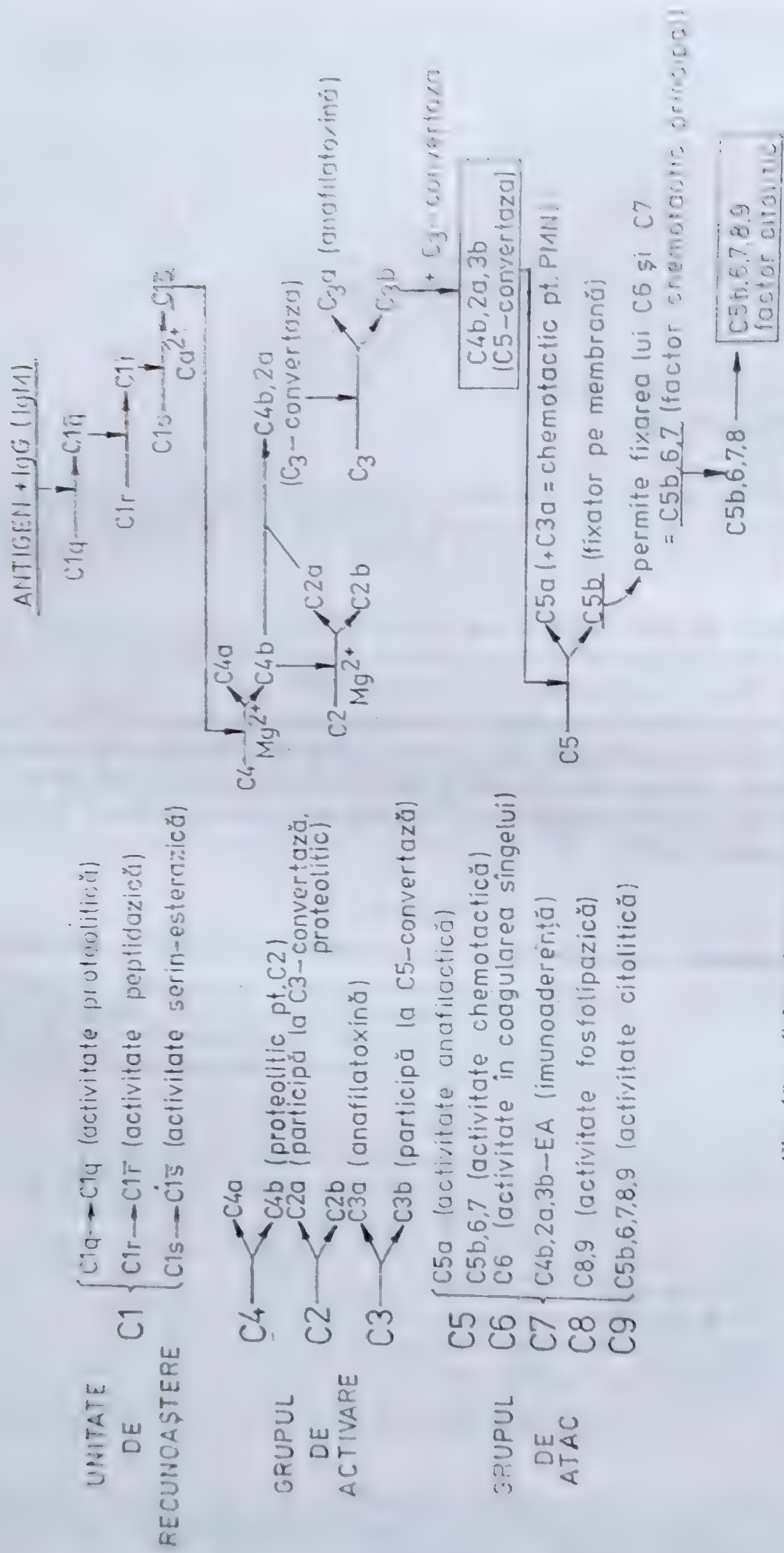


Fig. 13 — Calea clasică de activare a sistemului complement.

Componenta C1q este hexavalentă și se leagă puternic de IgM, IgG1 și IgG3, ceva mai slab de IgG2 și deloc de IgG4, IgA, IgE și IgD. Fixarea componentei C1q pe molecula IgG sau IgM nu are loc decât după ce aceste molecule de anticorp au reacționat cu antigenul. Prin această reacție, molecula de anticorp își modifică structura spațială: în cazul IgG, spre exemplu, din forma în T, prin unirea cu antigenul, anticorpul ia forma în Y (fig. 14), făcând accesibil domeniul C₂ pentru fixarea componentei C1q. În cazul moleculelor de IgM, legarea complementului se face la nivelul domeniului amino-terminal C₁: acest domeniu are o structură primară asemănătoare cu cea a β_2 -microglobulinei umane²⁾, care și ea poate fixa C1q.

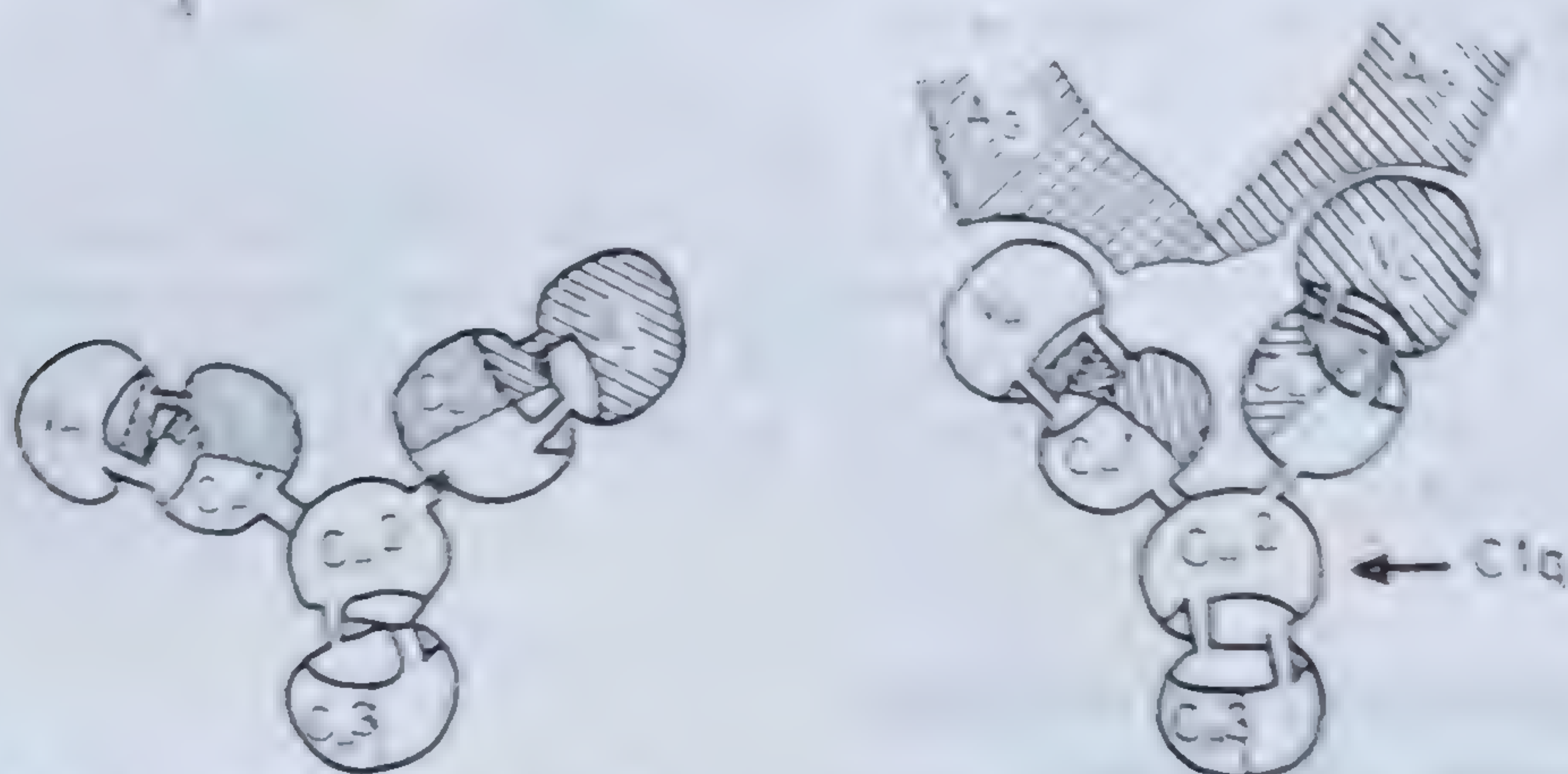


Fig. 14. — Modificarea spațială a moleculei de IgG după fixarea antigenului specific. Forma în X, în stânga; forma în Y, în dreapta.

O singură moleculă hemolizinică IgM este suficientă pentru a forma, în prezența complementului, un situs citolitic pe suprafața unei hematii; în timp ce, în cazul anticorpilor IgG, sint necesare două asemenea molecule („dublet IgG”) pentru a realiza un efect similar. Devine astfel explicabilă existența de anticorpi IgG fixatori de complement dar necitolitici, în cazurile în care densitatea determinantilor antigenici de pe suprafața celulei țintă este prea mică pentru a permite constituirea de „dublete IgG” (cazul situsurilor antigenice RhD de pe hematii).

Ca urmare a activării componentului C1q prin fixarea sa pe complexul antigen-anticorp (EA = eritrocit-anticorp), rezultă modificări alosterice care antrenează activarea lui C1r și, în continuare, clivarea lui C1s în două fragmente, dintre care cel mai mic (G.M. = 33 000) are proprietăți esterazice.

Grupul de activare al sistemului complement cuprinde secvența C4→C2→C3 și are drept efect principal formarea C3-convertazei.

C3-convertaza este rezultatul unirii fragmentelor C4b, 2a, rezultate din activarea componentelor C4 și C2 (fig. 13). Unirea acestor fragmente are loc când este format complexul EAC1, 4b, la care se leagă C2a. C4b, 2a este foarte labil, avind o semiviață de numai 10 min la 37°C.

Sub acțiunea C3-convertazei, componentul C3 este scindat în: C3a (G.M. = 8 700), care manifestă proprietăți anafilatoxice și chemotaxice,

²⁾ β_2 -microglobulina constituie lanțul ușor al structurii receptorilor pentru antigen ai limfocitului T (v. cap. II, A).

tie, și C3b (G. M. = 223 000), care se leagă de receptorii specifici pentru C' ai membranei celulare. Împreună cu C3-convertaza. C3b formează complexul C4b, 2a, 3b, cunoscut sub numele de C5-convertaza, din cauza acțiunii sale specifice asupra componentului C5.

Dintre moleculele C3b numai cele fixate pe complexul antigen—anticorp (formind EAC1, 4, 2, 3) sînt hemolitice. Restul moleculelor C3b posedă însă proprietăți imunologice importante, participînd la *imunoaderență* și *opsonizare*.

Grupul de atac reprezintă în fapt finalizarea mecanismului în cascadă de „activare” a complementului și de declanșare a citolizei. Sub acțiunea C5-convertazei, se formează două fragmente: C5a (G.M. = 15 000) care are proprietăți *anafilatoxice* și *chemotactice*, la fel ca C3a, și C5b (G.M. = 170 000) care se fixează pe convertază (rezultînd complexul EAC1, 4, 2, 3, 5b) și, în felul acesta, poate reacționa rapid cu C6, formînd complexul stabil EAC1, 4, 2, 3, 5, 6. Complexul C5b6 este hemolitic; fixarea lui C7 îi permite legarea sa pe celule țintă, iar fixarea în continuare a lui C8 duce la alterarea membranei celulare și inițierea citolizei. În final, fixarea lui C9 realizează complexul definitiv EAC1,4,2,3,5,6,7,8,9, care este rapid citolitic.

2. Calea alternativă de activare a sistemului complement

Au fost descrise o serie de cazuri în care activarea complementului se poate realiza în absența componentelor C1, C4 și C2 (Alper și Rosen, 1976). În asemenea situații, activarea inițială se exercită la nivelul componentei C3, care — prin intermediul C5—convertazei — inițiază formarea complexelor C5b,6,7,8,9, citolitice (fig. 15). Calea alternativă de activare este deci o cale scurtă (*shunt*). Această „suntare” este posibilă grație existenței în ser a unei proteine cu activitate de *proactivator pentru C3* (PA-C3). Acest factor este o β_1 -globulină, cu G.M. = 100 000 daltoni, termolabilă la 50°C, avînd o concentrație serică de 100—200 μ g/ml. PA-C3 este activat printr-o globulină cu G.M. = 25 000 și funcție esterazică („factor D”). O altă γ -globulină, cu G.M. = 223 000 (properdina) poate reacționa cu C3b, influențînd activitatea C3b-dependentă. La reacție participă și o pseudoglobulină cu migrare electroforetică β și coeficient de sedimentare 6,5 S, care este considerată drept „factor de inițiere”.

Formarea C3-convertazei în calea alternativă este rezultatul clivării fragmentului C3b în prezența PA-C3 activat. Moleculele C3b, într-o fază ulterioară, printr-un ciclu feedback, stimulează formarea C5-convertazei datorită acțiunii stabilizatoare a properdinei (fig. 15).

Activarea factorului PA-C3 serie are loc atît sub acțiunea unor reacții imune, cît și a unor procese nespecifice imunologice. Dintre reacțiile imune, la cobai anticorpul γ_1 în contact cu antigenele specifice pot activa calea alternativă. Locul de activare în aceste cazuri este prezent pe fragmentul F(ab')₂(5S) al moleculelor γ_1 .

La om, complexe între antigen și anticorpii specifici IgA s-au dovedit activatori ai căii alternative (Möller, 1976), iar mai recent s-a

demonstrat un efect similar pentru molecule anticorpice aparținând claselor IgM, IgE și IgG (1—4).

Polizaharidele de tip inulinic, endotoxinele bacteriilor Gram-negative, zimosanul și veninul de cobra au fost identificați ca activatori neimunologici ai căii alternative.

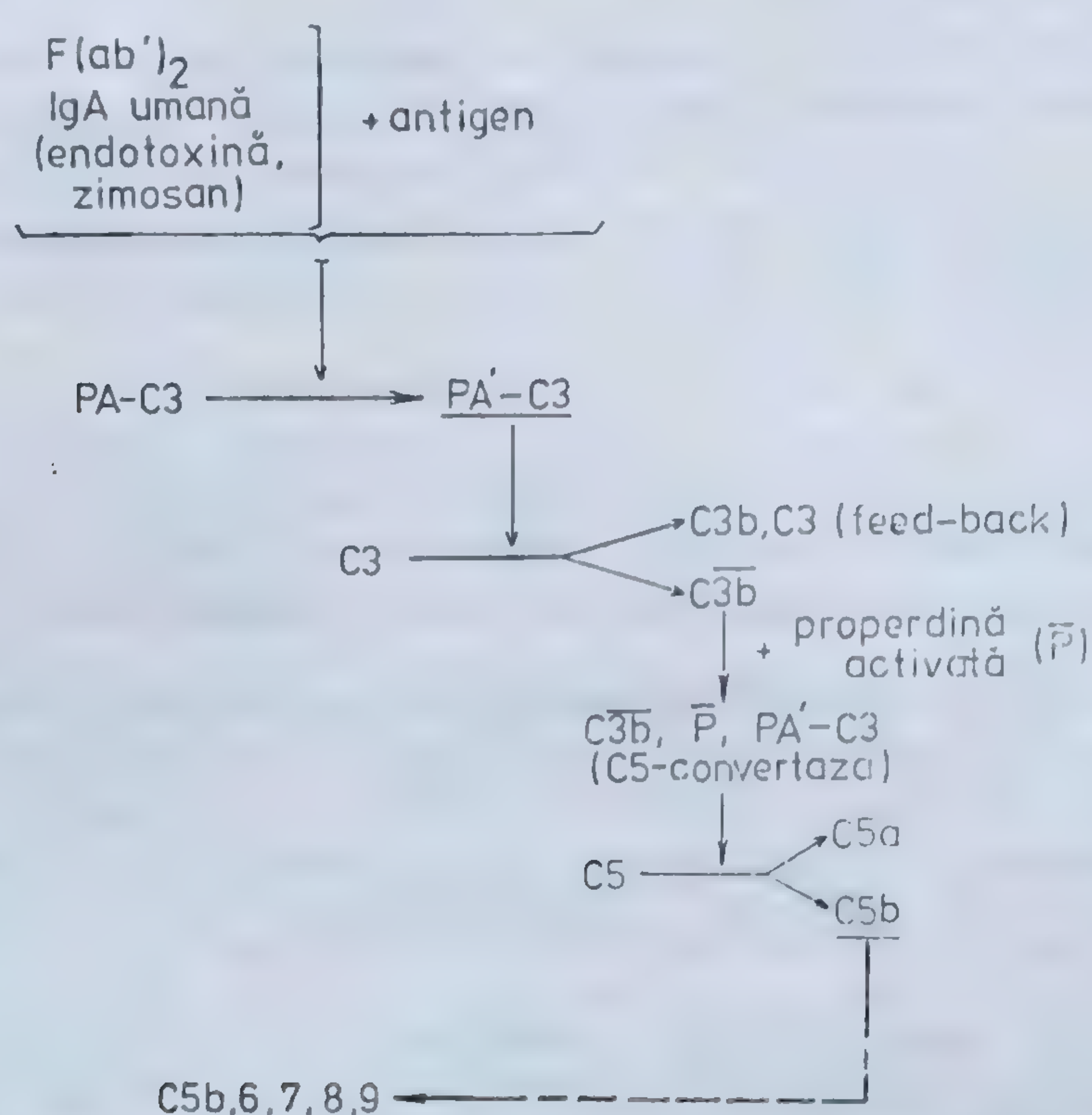


Fig. 15 — Schema de funcționare a căii alternative a sistemului complement.

3. Fenomene imunitare la care participă sistemul complement

Procese biologice la care participă componentele sistemului complement sînt numeroase și variate.

Citoliza imună este unul din fenomenele majore la care contribuie complementul. Fenomenul este rezultatul deteriorării membranei celulare, care are loc sub acțiunea fosfolipazică a complexului EAC5b...9. La nivelul situsului de fixare a acestui complex se constituie un orificiu care permite procese osmotice în ambele sensuri (K extracelular, Na intracelular) și duce, în final, la umflarea celulei și la liză.

Acest tip de citoliză este foarte frecvent în procesele imune de bacterioliză, hemoliză, liză prin limfocite B și prin macrofage activate, care posedă receptori pentru Fe. Citoliza prin celule K („ucigașe”) nespecifice, ca și citoliza prin lizozim sînt diferite ca mecanisme efectoare.

În *infecțiile virale* uzuale (varicelă, pojar și alte viroze ce dau leziuni tegumentare), s-a constatat liza celulelor afectate viral (celule epiteliale, neurale, limfoide) ca urmare a intervenției C și a anticorpilor specifici antivirali, care de obicei sînt IgA (în cazul pojarului sînt IgG). În aceste cazuri, activarea C are loc pe calea alternativă.

La om, sistemul complement este litic direct pentru oncornaviruri.

Amplificarea imunostimulării poate de asemenea să rezulte din acțiunea complementului, care poate altera parțial membrana celulelor imunocompetente, amplificând schimbările metabolice. În acest sens pledează o serie de experimente întreprinse pe celule limfoide de șoarece și om, care, în prezența complementului, prezintă o intensificare a incorporării de nucleozide, a sintezei DNA și a proliferării celulare.

Efectul de intensificare produs de prezența complementului poate fi corelat cu existența receptorilor pentru C3 și C3b pe suprafața celulelor limfoblastoide, fapt care poate permite fixarea de componente C' cu activitate proteolitică. În felul acesta ar putea surveni o alterare parțială a membranei celulare, mărindu-i-se permeabilitatea (Müller-Eberhard, 1975).

Efecte similare ale anticorpilor antimembrană în prezența complementului au fost observate și în cazul unor celule lipsite de competență imună (fibroblaști). Un mecanism similar este propus și pentru efectul paradoxal al proliferării celulelor tumorale în prezența anticorpilor antimembrană tumorală și a complementului (Shearer, 1973).

Acțiunea asupra complexelor imune. Componentul C1q, prin capacitatea sa de legare pe complexe imune, poate provoca precipitarea acestora. În lupusul eritematos sistemic s-a observat că prezența componentului C1q este necesară pentru formarea eriglobulinelor policlonale amestecate, care conțin IgG, IgM și α_2 -macroglobulină, alături de C1q (v. cap. VII, C).

Modificarea permeabilității vasculare este rezultatul precipitării complexelor antigen-anticorp în prezența C, la nivelul pereților vasculari (fenomen de tip Arthus). Complexul tricomponent C5, 6, 7 care se formează în aceste condiții este puternic chemotactic pentru polimorfonucleare, antrenând constituirea unei veritabile vascularite imunologice (v. cap. VI). Un mecanism similar are loc în *artrita reumatoidă*, unde acumularea de polimorfonucleare în lichidul sinovial este de asemenea rezultatul formării complexului C5,6,7 (v. cap. VII, D2).

Pe de altă parte, s-a demonstrat că componentul C2 poate libera un peptid (G. M. = 5 000) care, prin inoculare subcutană, provoacă o creștere rapidă a permeabilității capilare (insensibilă la antihistaminice). Acest mecanism pare să fie la baza permeabilității vasculare crescute din edemul angioneurotic ereditar.

Anafilatoxinele (C3a și C5a) sunt formate în cursul procesului de fixare a C pe complexe antigen-anticorp. Inoculate subcutan, aceste substanțe provoacă eritem; inoculate intravenos, declanșează șoc anafilactic letal.

Anafilatoxinele induc creșterea permeabilității vasculare și contracția fibrelor musculare netede, fie direct, fie ca urmare a degradării mastocitelor și bazofilelor, care *liberează mediatori histaminici*.

Acțiunea asupra leucocitelor este diversificată; chemotactică, opsonizantă, de aderență, eliberatoare de enzime lizosomale etc.

Chemotaxia este rezultatul acțiunii a trei factori: C3a (G.M. = 40 000), C5a (G.M. = 30 000) și C5b,6,7 (macromolecular).

C3a a fost identificat în artritele inflamatorii nereumatoido (boala Reiter, spondilite, artrite asociate unor enterite), care sunt artrite acute,

cu prezența polimorfonuclearelor în lichidul articular. În majoritatea acestor cazuri, activarea lui C3 se face pe calea alternativă, sub acțiunea diversilor factori toxici.

C5a este mai activ decât C3a și, de asemenea, este chemotactic pentru polimorfonucleare.

C5b,6,7 este produs sub influența convertazei C5, atât prin calea clasică, cât și prin cea alternativă. A fost evidențiat în vascularitele imunologice și în lichidele sinoviale reumatoide, unde provoacă acumularea de polimorfonucleare (v. cap. VII, D).

Serul normal conține mici cantități de inhibitori chemotactici, în timp ce serul unor bolnavi (agamaglobulinemia tip Bruton, maladia Hodgkin) conține cantități mult mai mari de inhibitori ai activităților chemotactice.

Acțiunea opsonizantă a C constă în activarea efectului anticorpilor opsonizanți și se exercită prin intermediul componentelor C1,4,2,3; absența lui C3 sau prezența acestuia în absența complexului C1,4,2 nu afectează opsonizarea indusă de anticorpii specifici. Subcomponenta C3b apare ca direct implicată în activitatea de intensificare a opsonizării, deoarece această acțiune este vizibilă și în cursul activării C pe calea alternativă.

Imunocitoaderența are loc între diferite tipuri de celule, prin intermediul anticorpilor și în prezența componentelor complementului (C3b și C4b). Multiple tipuri de celule, printre care limfocitele B, macrofagele, polimorfonuclearele și globulele roșii, prezintă *receptori de suprafață pentru complement*. Acești receptori, alături de receptori pentru fragmentul Fc al IgG, pot realiza punți intercelulare prin intermediul complexelor antigen—anticorp—complement. Același mecanism poate mijloci legarea limfocitelor B la nivelul țesuturilor unde se află complexe antigen—anticorp—complement. În același sens, opsonizarea poate fi considerată un caz particular al imunocitoaderenței: aderența antigenului la fagocit prin intermediul anticorpilor specifici și complementului, pentru care fagocitul are receptori de suprafață.

Reacțiile de imuncaderență pot fi inhibitate prin procese de *conglutinare*. Imunoconglutininele sînt izo- sau autoanticorpi de tip IgM sau IgG cu specificitate pentru componentele C3 și C4. Acești anticorpi blochează componentele respective, care nu mai pot participa la procesele de imunocitoaderență.

Eliberarea enzimelor lizosomale poate fi realizată de componentul C5a în mod direct, în absența proceselor fagocitare. Molecula C5a poate fi fixată de receptori specifici de pe suprafața fagocitelor, proces care are ca rezultat o creștere a nivelului cGMP. Nivelul crescut de cGMP influențează microtubii ce reglează mișcările intracelulare ale granulelor lizosomale, rezultînd fuziunea lizosomilor cu membrana celulară și, concomitent, extracelularizarea conținutului enzimatic lizosomal.

Dezvoltarea procesului inflamator este rezultatul unui lanț de fenomene la care participă și sistemul complement: atracția chemotactică a leucocitelor, reținerea lor prin imunocitoaderență, permeabilizarea pereților vasculari (rezultînd edemul hemoragic), punerea în libertate de

mediatori histaminici, eliberarea de enzime lizosomale (rezultând necroză) etc. Lanțul de procese amintit este supus unor fenomene de autoamplificare.

Componentele C3a și C5a au proprietăți anafilactoxinice : cauzează degranularea mastocitelor și bazofilelor, cu liberare de histamină, 5-hidroxitriptamină, SRS (slow-reacting substance) și factor chemotactic cozinofilic al anafilaxiei. De asemenea, sub acțiunea lui C3b celulele fagocitare suferă activarea lizosomilor citoplasmatici, urmată de intensificarea fagocitării și a capacității bactericide (v. cap. II, C).

Între sistemul complement și *activarea macrofagelor* s-au evidențiat strânse corelații. Proprietățile particulare ale macrofagelor „activate” (aderență crescută și etalare pe suprafețele de sticlă și/sau plastic, intensificarea ratei pinocitare, secreția de proteaze neutre, capacitatea de a fagocita particule învelite cu IgM și C3) pot fi induse *in vitro* prin substanțe care activează complementul prin calea alternativă (endotoxină, zimosan, agar etc.), iar *in vitro* prin prezența complementului activat sau, direct, a componentei C3b (Pepys, 1978; Păunescu, 1980).

Activitățile nespecifice imunologice ale complementului sînt numeroase, însă mai bine precizată a fost interacțiunea cu sistemul de coagulare și fibrinoliză. Activatorul plasminogenului este o enzimă inductibilă, secretată de macrofagele activate prin endocitarea de particule nedigerabile (latex) sau de tioglicolat ; iar implicarea complementului în procesele de coagulare rezultă din mai multe date : șoarecii cu deficit în C6 manifestă un deficit de coagulare care poate fi neutralizat prin administrarea unui preparat purificat de C6 ; este posibilă accelerarea coagulării sîngelui prin complexe imune ce conțin complement ; procesele de coagulare intravasculară, ce însoțesc la om unele dezechilibre imune, sînt mediate de complement etc.

4. Sinteza componentelor complementului

Componentele globulinice ale complementului sînt în mare majoritate sintetizabile direct de către macrofage, dar și de către hepatocit. Dovezi în acest sens au fost aduse pentru fracțiunile C2, C3, C9 și C4, ultima fiind sintetizată în mari cantități de către hepatocit.

Macrofagele sintetizează C1, C4, C2 și C3. Componentele C1q și C1s sînt sintetizate și de fibroblaste.

La cobai, studiile inițiale ale lui Colten (1974) au evidențiat sinteza componentei C1 la nivelul celulelor epiteliale intestinale.

Sinteza C are loc încă din viața embrionară ; prezența C a fost evidențiată la embrionul de găină, la fătul de șoarece, de oaie și de bovine. La naștere, organismul conține cam jumătate din concentrația serică în C de la adult. După primele trei luni de viață, concentrația serică a C atinge nivelele întîlnite la adultul normal.

Bioreglarea sistemului complement este un proces complex. Datele rezultate din studiile de deficiență ereditară a complementului la om au arătat, în mod cert pentru componentele C2 și C4, o reglare a sintezei prin gene amplasate pe cromosomul 6, în regiunea sistemului major de histo-

Sistemul complement

compatibilitate. Observații similare au fost făcute și la șoarece, unde componentele C4 și C3 sînt reglate de gene localizate în regiunea complexului H-2 (v. cap. I, E).

O serie de *inhibitori serici ai C* au fost evidențiați ca realizatori ai menținerii nivelului C în anumite limite, compatibile cu homeostazia generală a organismului. Astfel, a fost identificat un inhibitor al componentei C1, care se găsește în serul normal sub formă de alpha-2-globulină (G.M. = 90 000), într-o concentrație de 150—180 $\mu\text{g/ml}$. Acest inhibitor se combină stoichiometric cu C1s (C4-esteraza), împiedicînd activarea lui C4; viteza de legare a lui C1s cu inhibitorul este însă de obicei mai mică decît viteza de reacție cu C4, astfel că blocarea activării lui C4 are loc numai în exces de C1s.

Inhibitorul lui C1 poate de asemenea acționa și asupra lui C4b,2a, reducînd cantitatea de C3-convertază.

Inhibitorul componentei C3b este o beta-2-globulină serică (G.M. = 10 000) și are rolul de a diminua nivelul de C3b, prin scindarea sa în două fragmente (beta-1 și alpha-2) inactive. O concentrație mai mică de C3b semnifică mai puțină C5-convertază, ceea ce înseamnă în final o liză celulară mai redusă.

S-a constatat existența unei beta-1-globuline serice, care poate inhiba componentul C6 (rezultînd o reducere a eficienței citolitice, dar și o scădere a coagulabilității sanguine). O proteină serică, cu G.M. = 310 000 și mobilitate electroforetică alpha-2, avînd activitate arginin-carboxilază, s-a constatat că poate scinda arginina terminală a componentelor C3a și C5a, inactivîndu-le.

Reglarea activității sistemului complement mai este asigurată și prin mecanisme de activare a C și în mod particular de raportul anticorp/antigen din cadrul complexelor imune. O valoare supraunitară a acestui raport inhibă inițierea activării, ca urmare a blocării fixării C1q (deoarece domeniul C_H2 din molecula IgG nu se „descoperă” suficient). Optimul de activare a complementului se realizează la valori unitare ale raportului anticorp/antigen în complexe imune.

5. Patologia sistemului complement

Cea mai comună anomalie legată de sistemul complement o constituie *hipercomplementemia*, care se constată în cele mai multe procese inflamatorii, infecțioase și în bolile maligne. De obicei, concentrația totală a complementului se dublează sau se triplează, iar componentele C4, C3 și C9 cresc cel mai mult.

Hipocomplementemia este mult mai rară și ea poate fi cauzată fie prin consum de complement, fie prin catabolism accentuat, fie prin sinteză scăzută a uneia sau mai multor componente din sistem.

Consumul crescut de complement se observă în multe sindroame cu componentă imună (lupusul eritematos sistemic, glomerulonefrita postscarlatinoasă, endocardite bacteriene, reacții de homogrefe, anemie hemolitică autoimună, hemopatii maligne, tiroidita Hashimoto, artrită reumatoidă etc.). Consum crescut de C s-a observat și după șocul prin endotoxină (infecții masive cu Gram-negativi), malarie etc.

Consumul exagerat de C se face mai ales pe seama componentelor C1, C4, C2 și C3; nivelele sanguine ale C5 și C9 de obicei rămân normale. Dacă activarea complementului are loc prin calea alternativă (ca în cazul glomerulonefritei membranoproliferative), atunci nivelele serice ale C1, C4 și C2 rămân în limite normale.

Multe boli glomerulare se însoțesc de eliminare urinară de componente C, fapt care antrenează de asemenea hipocomplementemie.

Insuficiența hepatică duce la sinteză deficitară a componentelor C4, C2 și C3. De obicei, în cazurile de ciroză, hepatită cronică sau hepatită virală acută severă, hipocomplementemia se însoțește și de reducerea sintezei de colesterol, albumină și factori ai coagulării.

Malnutriția, în particular cea prin aport proteic insuficient, afectează și sinteza sistemului complement.

Deficiențele ereditare în sinteza unor componente ale sistemului complement sînt de obicei transmise prin gene autosomale recesive.

La cobai s-au evidențiat deficiențe ale componentei C4, care sînt bine tolerate; se observă numai anomalii ale răspunsului anticorp la doze mici de antigen și ale ratei de clearance a hematiilor sensibilizate. La șoarece, deficiența ereditară în C5 antrenează reacții scăzute ale alergiei pasive cutanate, reducerea răspunsului la infecții cu germeni saprofiti și o creștere a sensibilității la leucemia indusă prin carcinogeni chimici. Deficiența în C6, la iepure, antrenează ineficiența bacteriolizinelor, diminuarea răspunsului cutanat mediat celular și întîrzierea rejecției grefelor.

La om, au fost descrise numeroase deficiențe ereditare ale componentelor complementului. Cele mai frecvente sînt deficitele în C2 (uneori due la lupus eritematos sistemic), în C1q (hipogamaglobulinemie), în C5 (infecții rare). Deficiențele în C3, C4, C6 și C7 sînt excepționale ca frecvență și bine tolerate. S-au semnalat frecvente cazuri de deficit al inhibitorului C1s, care se însoțesc de edem angioneurotic. Deficitul în inhibitor C3b este foarte rar și favorizează infecțiile.

Deficitele ereditare, cauzate recesiv autosomal, sînt de regulă fără semne clinice la heterozigoți. Persoanele homozigote sînt cele afectate clinic și de obicei prezintă sensibilitate anormală la infecții.

III

Tipuri principale de răspuns imun

Reacțiile de răspuns imun sînt inițiate de contactul dintre antigen și celulele imunocompetente; manifestarea acestor reacții este însă în ultimă instanță rezultatul proceselor declanșate de mediatorii eliberați de celulele activate imunologic.

În ansamblu, mediatorii farmacologici implicați în procesele imunologice sînt de două tipuri: (a) mediatori antigen-specifci (anticorpii, receptori limfocitari pentru antigene și limfokinele antigen-specifice, inclusiv factorul de transfer); (b) mediatori antigen-nespecifci (limfokine antigen-nespecifice, substanțele de tipul histaminei, interferonul, lizozimul, complementul).

Principalele tipuri de răspuns imun pot fi grupate în două mari categorii: cele mediate prin anticorpi și cele mediate prin celule, fără intervenția anticorpilor. Această grupare are desigur o valoare didactică și de studiu importantă; ea nu corespunde însă decît în mai mică măsură realității, deoarece practic nu există într-un organism o stare de imunitate mediată strict fie prin anticorpi, fie prin celule, ci o intricare a celor două forme, cu dominanța uneia din ele. Devine astfel ușor de distins, în cadrul celor două categorii mari de răspuns imun, existența unor entități separate. În acest sens, în acest capitol vor fi descrise următoarele tipuri de răspuns imun:

- A. Răspunsul imun mediat prin anticorpi.
- B. Hipersensibilitatea mediată prin anticorpi.
- C. Răspunsul imun mediat prin celule.
- D. Hipersensibilitatea întîrziată.
- E. Răspunsul imun în bolile infecțioase și parazitoze.
- F. Răspunsul imun în transplantare.
- G. Răspunsul imun în procesele de malignizare.
- H. Toleranța imunologică.

A. Răspunsul imun mediat prin anticorpi

Reacțiile de combinare între anticorpi și antigenele corespunzătoare constituie substratul unor foarte numeroase forme de răspuns imun. Diversitatea acestor forme este generată de anumite aspecte particulare pe care le pot prezenta cei doi parteneri principali ce concurează la reacție. Astfel, anticorpii pot prezenta localizări diferite (circulanți, legați pe membrana

limfocitului B ori pe suprafața altor celule: eozinofil, mastocit, macrofag etc.) sau efecte biologice diferite (anticorpi precipitanți, citofili, fixatori de complement etc.), dependente de clasa, subclasa sau aviditatea pentru antigen a moleculei de Ig-anticorp. Antigenele, de asemenea, pot prezenta caracteristici variate fie de structură (haptenă sau antigen complet, molecule cu determinanți puțini sau foarte numeroși etc.), fie de reactivitate biologică (antigene timus-dependente sau timus-independente etc.). Întrucât antigenele și haptenele diferă între ele prin capacitatea imunogenă (stimularea producerii anticorpilor), dar se aseamănă în privința abilității de a se combina cu anticorpii, s-a creat termenul de *ligand*, care este folosit pentru a desemna capacitatea unei substanțe de a reacționa cu anticorpii, independent de potențialul său imunogen.

Reacțiile dintre ligand³⁰⁾ și anticorp sînt caracterizate prin specificitatea lor. Specificitatea anticorpilor pentru un anumit antigen prezintă însă direcții variate și, mai ales, *afinități* diferite, în funcție de determinantul antigenic de pe molecula de ligand față de care anticorpul prezintă specificitate. Cu alte cuvinte, *specificitatea* unui anticorp este definită de capacitatea sa de a discrimina determinanți antigenici cu structuri similare dar diferite, prin legarea lor cu afinități diferite.

Reacția dintre anticorp și ligand este generată de complementaritatea structurală dintre situsul de combinare al anticorpului și determinantul antigenic al ligandului. Forțele ce realizează legarea sînt de același tip cu cele implicate în interacțiunile dintre proteine sau dintre o enzimă și substrat: ele sînt de natură termodinamică, necovalente și dependente de complementaritatea sterică dintre parteneri. Aceste forțe de legare includ forțele Van der Waals, forțele electrostatice, punțile de hidrogen și legăturile hidrofobe dintre grupări nepolare.

Reacțiile dintre anticorpi și liganzi au fost analizate printr-un larg evantai de metode, *in vitro* și *in vivo*, dintre care unele pun în evidență existența anticorpilor („metode primare”, după Bach) și posibilitatea lor de a declanșa fenomene de răspuns imun de un anumit tip („metode secundare”), iar altele evidențiază direct, *in vivo*, tipul de răspuns imun pe care îl produc („metode terțiare”).

Metodele de evidențiere și cantificare a anticorpilor cuprind: precipitarea complexelor imune (sulfat de amoniu, polietilenglicol, ser anti-Ig), măsurători fluorimetrice, dializă de echilibru, ultracentrifugare, gel filtrare, electroforeză, radiomarcare etc. Precipitarea, cu diferitele sale variante (în lichide, în geluri, sub acțiunea cîmpului electric, aglutinarea, floclarea), ca și testele de neutralizare (în cazul toxinelor, bacteriofagilor, virusurilor, enzimelor) și reacțiile dependente de complement (citoliză, fagocitoză, chemotaxie), sînt metode *in vitro* care evidențiază nu numai reacțiile dintre anticorpi și antigen, dar dau și indicații despre tipul de răspuns imun la care participă anticorpii determinați.

Reacțiile *in vivo*, de tipul hemolizei intravasculare, șocului anafilactic și fenomenului Arthus sînt exemple de metode care pot evidenția nemij-

³⁰⁾Liganzi de tipul antigenelor, haptanelor sau anticorpilor specifici au fost utilizați pentru separarea limfocitelor antigen-specifice. Gheție și Sjöquist (1975) au pus la punct o metodă prin care separarea limfocitelor se face prin aderență specifică, folosind ca imunoadsorbant monostraturi de hematii învelite în proteină A stafilococică (Gheție, 1977).

locit tipul de răspuns imun declanșat de reacția dintre antigen și respectivul anticorp.

Reacțiile de răspuns imun mediate prin anticorpi sînt coordonate fie direct de limfocitul B, în cazul antigenelor policlonale timus-independente (v. cap. II, B), fie prin cooperare între limfocitele B și T, cu participarea macrofagelor, în cazul antigenelor timus-dependente.

Interacțiunile celulare B — T — M în cazul răspunsului imun mediat prin anticorpi sînt esențiale pentru stimularea și sensibilizarea limfocitului B.

Macrofagele recunosc antigenele, le endocitează și le modifică prin digestie enzimatică. Acțiunile lor nu se rezumă însă la procesionarea antigenului, ci participă activ la stimularea celulei B, cu care stabilește contacte strînse; deficitul în macrofage afectează negativ stimularea limfocitului B de către antigen și transformarea sa în celulă producătoare de anticorpi.

Macrofagele și limfocitele T sînt ambele necesare pentru producerea de către celulele B a anticorpilor specifici pentru antigene timus-dependente (bacterii, hematii de oaie, proteine solubile etc.). Cu cît un antigen are un caracter de „timus-dependență” mai accentuat, cu atît el este preluat și degradat mai eficient de către macrofage. Acest fenomen este corelabil cu cooperarea celulară între limfocitele B și T, în prezența macrofagelor (Feldmann și Basten, 1972), proces în care celulele T eliberează factori specifici care activează macrofagele, determinîndu-le să prezinte limfocitului B antigenul stimulator. Macrofagele prezintă de asemenea antigenul celulelor T, stimulîndu-le pentru cooperare, așa cum rezultă din faptul că celula T răspunde anamnestic la antigen numai cînd acesta îi este prezentat de acele macrofage care au determinanți MHC identici (limfocitul T recunoaște antigenul numai împreună cu determinanții Ia, care sînt prezenți pe suprafața macrofagului) (v. cap. I, E și II, A). Antigenul procesionat, sau altfel spus structurile din molecula antigenului care posedă determinanții antigenici, sînt păstrate de macrofag pe membrana de suprafață, împreună cu determinanții Ia proprii. Aceste două tipuri de determinanți sînt capabile să stimuleze limfocitul T pentru cooperare, așa cum rezultă din faptul că supunerea macrofagului la acțiunea tripsinei îndepărtează structurile de suprafață și, concomitent, lipsesc macrofagul de capacitatea stimulatorie pentru limfocit (v. cap. II, C).

În plus, cum macrofagul deține receptori pentru fragmentul Fc al moleculei de IgG, el poate fixa complexe antigen-anticorp înainte de a veni în contact cu limfocitele. Prin activare, macrofagul eliberează factori solubili, care pot contribui la inițierea răspunsului imun (v. cap. II, C).

Cooperarea T — B în vederea stimulării limfocitului B pentru a sintetiza anticorpi a fost sugerată inițial de observația că animalele timectomizate la naștere sau iradiate și reconstituite numai cu celule de măduvă osoasă (Claman și colab., 1966), nu mai erau capabile să producă anticorpi față de antigene timus-dependente.

Limfocitul T contribuie la procesul de cooperare pe două căi: (a) răspunde specific la partea din molecula antigenică ce „poartă” haptena; și (b) ajută celula B să producă anticorpi antihaptenă (Mitchison, 1971). Aceste concluzii au fost confirmate prin experiențe de transfer în care materialul transferat a fost preparat cu ser imun anti-theta pentru distrugerea selectivă a limfocitelor sensibilizate față de „purător” (limfocite T),

constatându-se că organismul receptor al transferului nu mai era capabil să răspundă prin producere de anticorpi specifici, în pofida faptului că deținea limfocite B sensibilizate la antigenul respectiv.

Limfocitul T prezintă celulei B partea haptenică (determinantul antigenic) din molecula de imunogen, așa cum rezultă din faptul că, blocarea în prealabil cu haptene a receptorilor respectivi de pe celula B, o împiedică pe aceasta din urmă să mai fie stimulată pentru a produce anticorpi fiind este pusă în contact cu limfocite T purtătoare de antigen complet.

Datorită faptului că limfocitul T prezintă specificitate pentru partea „purtătoare” a imunogenului și limfocitul B pentru haptene, este posibil ca un limfocit T, având fixat un singur antigen, să stimuleze mai multe limfocite B care, fiecare, să producă anticorpi pentru o altă haptенă a imunogenului. Singura condiție și în acest caz este ca atât limfocitul B, cit și cel T să prezinte receptori pentru antigen cu aceleași idiotipuri, iar celula T să realizeze recunoașterea simultană a imunogenului și a antigenelor Ia (produse ale MHC) de pe suprafața limfocitului B cooperant (v. cap. II, C).

Capacitatea limfocitului T de a stimula producerea de anticorpi de către celula B poate fi amplificată prin transferul de celule alogene. Procesul este cunoscut sub denumirea de *efect alogenic* și a fost evidențiat în cazul răspunsului anamnestic la o aceeași haptенă cuplată cu „purtători” diferiți. Astfel, dacă unui organism i se administrează celule alogene normale, el va putea răspunde mai rapid și mai intens prin anticorpi anti-haptенă ca urmare a unui stimul cu un nou antigen, în care haptena este aceeași dar purtătorul diferă. Reacția de grefă contra gazdă declanșată de celulele alogene transierate pare să stimuleze global limfocitele, amplificându-le memoria imunologică și măbind afinitatea pentru haptенă a anticorpilor produși. Celulele T activate prin această reacție grefă contra gazdă par să realizeze o stimulare a funcției anti-purtător și efectului ajutător direct față de limfocitul B.

În cursul procesului de cooperare T—B, limfocitul T eliberează mediatori solubili, care acționează local sau la distanță. În culturi *in vitro*, au fost identificați o serie de factori (specifice sau nespecifice pentru antigen) care sînt secretați de limfocitul T ajutător activat și care modulează răspunsul limfocitului B.

Un astfel de mediator este *factorul efectului alogenic*, nespecific la antigen, și care leagă determinanții Ia de pe suprafața celulei B. Acest factor este eliberat de limfocite T ca urmare a stimulării lor cu celule alogene (Amerding și Katz, 1974), în prezența macrofagelor.

Un al doilea mediator identificat este *gangliozidul G-M1*, de asemenea nespecific pentru antigen, și care leagă determinanții locusului *Thy-1* pe suprafața lor externă. În cantități mici și repetate, stimulează producerea de anticorpi de către limfocitul B, iar în cantități mari protejează celula B de suprasolicitarea antigenică (Ranney, 1977).

Din celule T splenice educate de polipeptidul (T, G)-Ala-Lys, Tauszig și Munro (1976) au izolat un factor antigen-specific, cu G.M. = 50 000 anticorpi anti-Ig, dar poate lega antigene Ia de pe celula B. Această interacțiune cu receptorii Ia de pe celula B nu apare ca limitată de o identitate totală între structurile MHC ale celulelor B și T ce intră în reacție.

Răspunsul imun mediat prin anticorpi prezintă unele caracteristici diferențiatore, în funcție de numărul contactelor pe care un organism le are cu un același imunogen.

Pătrunderea în organism pentru prima oară a unui antigen duce la apariția de anticorpi specifici în circulație (*răspuns imun primar*) după o perioadă de latență de mai multe zile, când titrul anticorpilor rămâne relativ mic. După un al doilea contact cu același antigen, organismul reacționează mult mai rapid prin producere de anticorpi (*răspuns imun secundar*), datorită prezenței în organism a limfocitelor de memorie.

Perioada de latență în cadrul răspunsului primar variază după natura antigenului: ea este de 20 ore pentru bacteriofagul Φ X 174, de 3—4 zile pentru eritrocite de oaie, de 5—7 zile pentru antigene proteice solubile și de peste 3 săptămâni pentru anatoxina difterică. Dozele mai mari de antigen, ca și utilizarea de adjuvanți imunologici pot scurta perioada de latență. Aceasta este urmată de o creștere exponențială a concentrației serice de anticorpi, care și ea are o durată variabilă în funcție de natura antigenului: 4—5 zile pentru eritrocite eterologe, 9—10 zile pentru antigenele proteice solubile și până la trei luni pentru anatoxina difterică. Concentrația de anticorpi în ser rămâne maximă câteva zile după faza de creștere și apoi începe să scadă, ca urmare a catabolizării moleculelor de Ig. Această catabolizare este mai rapidă sau mai lentă, în funcție de clasa de Ig căreia îi aparține anticorpul și de concentrația sa în ser (v. cap. II, E): degradarea zilnică a IgA este de circa 25 %, a IgM de 18 % și a IgG de 7 %.

Răspunsul secundar se caracterizează printr-o fază de latență foarte redusă, prin producerea unui titru înalt de anticorpi și prin dominanța anticorpilor IgG cu înaltă afinitate. De remarcă că antigenele timus-indpendente (stimulatori policlonali) (v. cap. II, D) nu sînt capabile să producă răspuns secundar. Aceste antigene ce pot acționa direct pe celula B induc de altfel producerea de anticorpi IgM.

În cadrul răspunsului primar, majoritatea antigenelor stimulează inițial producerea de anticorpi IgM (19 S), care ulterior sînt „înlocuiți” cu anticorpi IgG (7 S). Această „înlocuire” este rezultatul unei sinteze mai abundente de anticorpi IgG, după primele zile de apariție a anticorpilor în ser (de altfel, la exprimarea acestui fenomen contribuie, în faza inițială, și calitatea tehnicilor de dozare, care pun mai ușor în evidență anticorpul IgM din cauza avidității lor crescute pentru antigen). Producția de anticorpi IgG, spre exemplu față de eritrocite eterologe, începe încă din zilele 2 sau 3 de la administrarea antigenului, și acești anticorpi devin prevalenți în ser în zilele 5—8 datorită opririi sintezei de IgM. La procesul de blocare a sintezei anticorpilor IgM contribuie în primul rînd însăși anticorpul IgG, printr-un mecanism de feedback. Un astfel de proces de suprimare a producerii anticorpilor IgM prin prezența de anticorpi IgG a fost demonstrat experimental prin transferul de anticorpi antieritrocitari la șoarece după 5 zile de la administrarea de eritrocite; transferul de anticorpi a dus la blocarea sintezei de anticorpi specifici în organismul inoculat. Blocajul este strict specific pentru anticorpul transferat; astfel, transferul de anticorpi anti-O la un animal inoculat cu bacili proteus (care induc sinteza de anticorpi anti-O și anti-H) blochează numai sinteza anticorpilor anti-O. Efect blocant au numai fragmentele Fab din molecula de Ig-anticorp, fragmentele Fc fiind lipsite de o asemenea activitate; ceea ce demonstrează că

inhibiția sintezei este rezultatul intervenției situsurilor de combinare ale anticorpilor existenți.

Implicarea mecanismelor de feedback anticorpice în *reglarea producerii de anticorpi* (Păunescu și colab., 1977) trebuie diferențiată de acțiunea imunosupresivă ipotetică a anticorpilor idiotipici, ca și de cea real blocantă exercitată de celulele T supresoare.

Fenomenul de reglare a sintezei anticorpilor prin anticorpii liberi existenți nu afectează funcționalitatea celulelor de memorie. Animalele sensibilizate cărora li se administrează anticorpi cu câteva zile înainte de a primi o nouă inoculare cu antigen, dezvoltă un răspuns imun secundar nealterat.

Fenomenul de memorie imunologică reprezintă capacitatea unui organism sau a unor celule de a răspunde rapid la un antigen cu care au mai venit în contact. Memoria imunologică persistă timp îndelungat, mulți ani și chiar toată viața, indiferent dacă în ser concentrația anticorpilor este foarte scăzută sau chiar nulă. Doza primară de antigen, necesară pentru producerea memoriei imunologice, este mai mică decât cea necesară inducerii sintezei de anticorpi.

Memoria imunologică este specifică. Ea este purtată atât de limfocite B cât și de cele T, celula B purtând memoria pentru determinanții haptenici, iar celula T pentru determinanții purtătorului. Și din această dualitate a specificității de memorie rezultă că, pentru a se declanșa un răspuns imun secundar, este nevoie ca : (a) antigenul să fie „complet”, adică să conțină atât haptena cât și purtătorul ; (b) organismul să pună în funcție atât celule B, cât și T de memorie (Mithison, 1971).

B. *Hipersensibilitatea mediată prin anticorpi*

În funcție de caracteristicile efectorului biologic al moleculelor de diverse clase și subclase de Ig (izotipuri), anticorpii pot declanșa variate procese morbide evidențiabile (definite ca „hipersensibilitate”). Ele au fost grupate de Gell și Coombs în trei categorii distincte :

a) *Reacții de tip I*, care cuprind interacțiunile dintre antigen (alergen) și anticorpii IgE, fixați pe suprafața bazofilelor și mastocitelor la nivelul receptorului pentru fragmentul Fc de IgE aflat pe membrana de suprafață a acestor celule. În aceste condiții are loc degranularea bazofilelor (mastocitelor) și liberarea de mediatori care declanșează mecanismele, localizate sau sistemice, de *anafilaxie (hipersensibilitate imediată)* sau alte forme de alergii (atopie), incluzând febra de fân, astmul și urticaria.

b) *Reacții de tip II*, care cuprind reacțiile citolitice mediate de anticorpi care se fixează pe celulă și reacționează, în prezența antigenului și a complementului, prin eliberarea de anafilatoxine. Asemenea reacții stau la baza aloimunizării eritrocitare observată în transfuziile de sânge incompatibil sau în boala hemolitică a noului născut. O serie de medicamente pot de asemenea declanșa producerea de anticorpi fixatori pe hematii sau plachetele sanguine, provocând „sensibilitate anticorpice” la

medicament". În același grup de reacții sînt incluse și efectele posibile ale anticorpilor numiți „limfocito-dependenți”, care — prin intermediul acțiunii celulelor K — realizează citoliza celulelor țintă învelite cu IgG (de subliniat însă că asemenea procese nu au putut fi demonstrate în imunopatologia umană).

c) *Reacții de tip III*, care cuprind reacțiile tisulare declanșate de complexe antigen—anticorp precipitabile, al cărui prototip îl constituie fenomenul Arthus. Cea mai cunoscută manifestare clinică umană a acestor reacții este pneumonia interstițială observată la fermieri și crescătorii de porumbei, ca urmare a inhalării de antigene caracteristice (de actinomicete și, respectiv, aviare).

1. Reacții anafilactice

Inocularea de foarte mici cantități (10^{-4} ml) de ser de cal la un cobai provoacă o sensibilizare generală a animalului; astfel că — după a doua inoculare a antigenului, la 15 zile interval — se declanșează în cîteva minute o intensă reacție de șoc anafilactic, incluzînd o dispnee puternică provocată de contracții masive ale mușchilor bronhiolari, cu sufocare și moarte. Reacția anafilactică de *hipersensibilitate imediată* se poate manifesta diferit, în funcție de specia animală: șoarecele, spre exemplu, este destul de rezistent la șoc, neevidențiind manifestări puternice; cîinele însă (animal folosit de Richet și Portier în studiile inițiale de anafilaxie) manifestă vasodilatare periferică masivă, urmată de colaps vascular; la om, șocul anafilactic se manifestă prin stress dispneic și colaps vascular.

Rolul anticorpilor circulanți în anafilaxie a fost demonstrat de Prausnitz, în 1921, care și-a inoculat intracutan, în același loc, ser provenind de la o persoană (Küstner) sensibilă la pește și antigene extrase din pește; la locul inoculării a apărut un eritem. Acest proces de „anafilaxie cutanată pasivă” poate fi evidențiat, la animalul de laborator, prin inocularea intradermică de ser (eventual mult diluat) de la un bolnav cu stare atopică, urmată de inocularea intradermică, după 24—72 de ore, de un amestec din antigenul (alergenul) corespunzător împreună cu albastru Evans. La locul de inoculare a serului de testat va apare culoarea albastră a colorantului (Păunescu, 1968). Extravazarea colorantului poate fi măsurată, ca și diluția de ser administrată.

Tipul de anticorpi implicați în anafilaxie a fost identificat abia în 1967, cînd Johansson a descris primul mielom IgE, iar Ishizaka a izolat moleculele de IgE și le-a studiat proprietățile fizico-chimice și biologice (v. cap. II, E). Caracteristica biologică esențială a moleculelor de IgE constă în faptul că, după inoculare la piele, se fixează pe mastocitele locale, unde pot fi identificate timp de multe zile și chiar săptămîni. Fixarea se face cu fragmentul Fc, în timp ce extremitatea liberă Fab deține rol de situs de combinare cu antigenul.

Mastocitul, ca și bazofilul (cealaltă celulă efectoră în hipersensibilitatea imediată)³¹, conțin în citoplasmă numeroase granule osmiofile, care se colorează metacromatic (albastru de toluidină) și care conțin his-

³¹ I se acordă și eozinofilului polimorfonuclear un rol similar de celulă efectoră în hipersensibilitatea imediată, însă pînă în prezent nu s-au putut aduce dovezi directe în susținerea acestei ipoteze.

tamină și alte substanțe cu proprietăți similare. Bazofilul și mastocitul conțin pe suprafața membranei lor receptori pentru fragmentul Fc al IgE.

Legarea antigenului de segmentul Fab al unei molecule de IgE fixată pe mastocit (bazofil) provoacă în numai câteva secunde degranularea celulei și eliberarea mediatorilor: histamină, serotonină, substanța lent reactivă, factorul chemotactic pentru eozinofile și factorul activant al plachetelor sanguine.

Degranularea și liberarea mediatorilor este un fenomen activ, care implică sistemul adenozin-guanozin monofosfaților ciclici (cAMP—cGMP) și prezența ionilor de calciu și glucozei, la 37°C. Într-o etapă inițială, o estereză serică de membrană este activată de prezența ionilor de calciu; intervine apoi o etapă energetică, care necesită glucoză (și este inhibată de deoxiglucoză), și abia apoi intervine sistemul cAMP—cGMP, calciu-dependent. Această ultimă fază are loc în sens invers față de cea care intervine în sistemele secretorii: în timp ce liberarea mediatorilor sub influența IgE are loc ca urmare a scăderii nivelului de cAMP, procesele secretorii se însoțesc de creșterea nivelului cAMP. Pe măsură ce histamina și alte substanțe de tip histaminic sunt eliberate, se inițiază un proces de inhibiție a reducerii nivelului de cAMP și, astfel, o blocare (parțială) a liberării altor mediatori farmacodinamici de tip histaminic.

Anticorpul IgE sunt efectori reaginici în toate speciile animale experimentate (om, maimuță, cîine, iepure, cobai, șobolan, șoarece). La cobai însă, s-au descris ca anticorpi reaginici și molecule de IgG1. Principalele deosebiri între anafilaxia prin IgE și cea prin IgG1 rezultă din faptul că IgE se fixează lent (24—72 de ore) pe mastocit, unde apoi persistă multe zile, în timp ce IgG1 se fixează rapid pe mastocit, dar nu persistă decît 24—36 de ore. Rezultă că, în urma transferului pasiv de anticorpi reaginici circulanți, antigenul poate declanșa rapid o anafilaxie locală de scurtă durată dacă anticorpul este IgG1, sau începînd cu 72 ore de la administrarea serului și pe o perioadă de multe zile, dacă anticorpul este de tip IgE.

Mai mulți autori au descris hipersensibilitate mediată prin anticorpi IgG și la om, demonstrînd existența în serul acestor indivizi a unor molecule de IgG care aveau proprietăți citofile pentru bazofile (Weir, 1973). Asemenea anticorpi nu par însă să dețină în hipersensibilitatea de tip anafilactic un rol atît de universal și important biologic ca moleculele de IgE (Bach, 1978).

Concentrațiile serice foarte scăzute ale IgE (0,1—1 $\mu\text{g/ml}$) indică rolul dominant al acestor anticorpi la nivelul țesuturilor și nu în circulație. De asemenea, prezența IgE în sînge nu semnifică neapărat implicarea lor într-un proces de tip anafilactic, ceea ce ne obligă să păstrăm anumite rezerve în interpretarea unor nivele serice crescute ale IgE.

În ultimii ani, determinarea nivelului seric al IgE a devenit un test frecvent la bolnavii cu hipersensibilitate atopică. Trebuie însă subliniat că un asemenea test nu aduce informații superioare probei de provocare *in vivo*, testul Ovary de anafilaxie cutanată pasivă (Păunescu, 1968, 1975). În unele cazuri au fost identificați anticorpi IgE circulanți specifici pentru un anumit antigen, fără ca pacientul să manifeste hipersensibilitate imediată față de acel antigen și fără ca respectivul antigen să poată induce degranularea bazofilelor pacientului (Brent și Holborow, 1974).

Dintre antigenolo („alergenele”) capabile să dezvolte și să declanșeze hipersensibilitate imediată la om, trebuie amintite cele inhalabile (polen, gunoi de grajd, păr de animale, praf de casă) și cele ingerabile (derivate de lapte, ouă, pește etc. și relativ numeroase produse farmaceutice ca penicilina, cloramfenicolul, streptomicina, tetraciclina, sulfonamidele, aspirina, alopurinolul). Există alergene patogene numai pentru unele specii. Însă, ceea ce trebuie subliniat în mod particular, este eterogenitatea foarte mare a sensibilității la alergene printre indivizii din cadrul aceleiași specii. Este bine precizat în prezent că, dintre mai mulți indivizi supuși în condiții identice unui același alergen (polen, gunoi de grajd, medicamente), numai unii se sensibilizează. Spre exemplu, hipersensibilitatea la penicilină apare cu o frecvență foarte mică, de 10^{-5} — 10^{-6} . Nu se cunosc încă factorii care contribuie la aceste variații atât între specii cât și, mai ales, între indivizi, și nici cunoștințele despre structura antigenelor alergizante nu sînt suficient de ample. Există însă un număr mare de argumente care pledează pentru implicarea unui factor de „teren”, individualizat, cel puțin în cazul sensibilizării anafilactice la om.

2. Reacții citotoxice anticorp-dependente

Așa-numitele „reacții de tip II” după clasificarea lui Gell și Coombs, reacțiile citotoxice induse de anticorpi în prezența complementului, sînt mediate de anticorpi specifici față de determinanți antigenici sau haptene legate de suprafața unor celule. Acești anticorpi aparțin claselor IgG sau IgM și sînt fixatori de complement, proces care constituie mecanismul efector pentru leziunile citotoxice (v. cap. II, E).

În acest grup de reacții sînt cuprinse toate procesele de citoliză imună prin fixare de complement, și anume :

a) procesele de citoliză imună evidențiate ca factori patogeni ai unor manifestări imunopatologice : sindromul de hemoliză post-transfuzională (după administrare de eritrocite incompatibile), sindromul hemolitic al nou născutului (rezultat al incompatibilității Rh între mamă și făt), sindromul nefritic Masugi, rejecția hiperacută de alogrefă, orhita experimentală autoimună ;

b) citoliza celulelor învelite cu un antigen și puse în prezență de anticorpi specifici și fixatori de complement ; un caz particular din această categorie de procese îl constituie anumite forme de alergii la medicamente : spre exemplu, chinina, chinidina, sedormidul etc. pot dezvolta apariția de anticorpi specifici și fixatori de complement, care — la rîndul lor — pot declanșa citoliza hematiilor sau leucocitelor pe care se leagă aceste medicamente ;

c) bacterioliza prin anticorpi specifici și fixatori de complement.

Printre reacțiile citotoxice anticorp-dependente sînt incluse și alte fenomene, cu mecanisme de producere mai deosebite, și anume :

1) Transformarea blastică a limfocitelor B, ca urmare a interacțiunii cu un ser imun anti-imunoglobulinic, și transformarea blastică a limfocitelor T ca urmare a interacțiunii cu un ser imun antilinfocitar. Aceste procese nu necesită obligator prezența complementului, iar atunci cînd acesta este prezent poate avea loc *in vitro* citoliza limfocitelor.

2) Distrugerea celulelor țintă, învelite cu anticorpi specifici de către mononucleele provenite de la organisme normale (celule K); procesul are loc în absența complementului și este cunoscut sub denumirea de „citotoxicitate mediata celular anticorp-dependentă”. Trebuie subliniat că celulele K, care sînt efectoare în acest fenomen, nu manifestă nici o sensibilitate particulară față de anticorpul care învelește celula țintă și s-a demonstrat că organismul de la care provin celulele K nu veniseră niciodată în contact cu celulele țintă sau cu anticorpii corespunzători. Astfel, anumite celule mononucleare umane au fost constatate ca fiind capabile să lizeze eritrocite de pasăre învelite cu anticorpi anti-eritrocitari specifici; de asemenea, mononucleare umane normale, puse în contact în absența complementului cu celule tumorale hepatice Chang, învelite cu anticorpi anti-Chang, pot distruge celulele Chang, liberînd ^{51}Cr , cu care fuseseră marcate (Holm și Perlmann, 1969).

Activitatea citotoxică anticorp-dependentă a celulelor K este implicată nu numai în imunitatea tumorală, ci și în cea de transplantare: celule țintă învelite în anticorpi anti-HLA³²⁾ sînt lizate de celule K de la indivizi normali.

Celulele K nu par să aibă o natură limfocitară, așa cum rezultă din faptul că ele sînt prezente atît la organisme atimice (șoareci timectomizați, șoareci „nude”, copii cu aplazie timică), cît și la organisme cu agammaglobulinemie și absența celulelor B. De asemenea, eliminarea din sângele circulant sau din omogenatele splenice a limfocitelor B (prin rozetare sau prin acțiunea serului antiimunoglobulinic), a macrofagelor (prin filtrare pe nylon) sau a limfocitelor T (prin rozetare cu hematii de oaie sau prin tratament cu ser imun anti-theta) nu afectează activitatea celulelor K. Ele sînt prezente într-un procent important în sânge și splină, sînt rare în ganglionii limfatici și sînt absente în timus. Despre natura celulelor K se cunoaște numai faptul că au structura mononuclearelor; ele sînt considerate fie ca o nouă populație de limfocite (în afara celulelor T și B), fie limfocite B sau monocite atipice și imature (Greenberg și Wolosin, 1977).

Ca și monocitele și limfocitele B, celulele K posedă receptori pentru fragmentul Fc al IgG și acești receptori realizează legarea celulelor K la complexul anticorp—antigen (respectiv anticorp—celulă țintă), proces care nu implică însă și fixarea și activarea complementului.

În fenomenele de citoliză prin anticorpi, fixarea și activarea complementului este obligatorie, componentele eliberate de complement în cursul activării acestuia deținînd rolul efector: procesul de alterare a membranei celulei țintă necesită prezența la suprafața acesteia a ultimelor cinci componente ale complementului activat (C5—C9). În plus, prin activarea complementului rezultă și alte componente cu proprietăți biologice speciale, cum sînt *anafilatoxinele* C3a și C5a (v. cap. II, F). Ambele anafilatoxine, cînd sînt puse în contact cu mastocite și/sau bazofile, induc punerea în libertate a histaminei, care declanșează — local — reacție eritematoasă, iar general, șoc letal („șoc anafilatoxinic”). Rezultă astfel

³²⁾ Anticorpii anti-HLA se pot obține de la femei multipare, de la persoane ce au primit transfuzii sau de la purtătorii de grefă renală.

că procesele de citotoxicitate anticorp-dependente se pot însoți adesea și de fenomene care simulează hipersensibilitatea imediată, de tip anafilactic, induse prin componentele anafilatoxice ale complementului.

3. Reacții de tip Arthus

Fenomenul Arthus, care este caracteristic pentru „reacțiile de tip III” după clasificarea Gell—Coombs, corespunde proceselor de necroză tisulară la locul administrării antigenului la un organism sensibilizat; ele sînt rezultatul eliminării enzimelor lizosomale de către polimorfonuclearele atrase și activate la locul respectiv, prin complexe antigen — anticorp formate în prezența complementului. După perioada de timp necesară pentru apariția reacției ca urmare a administrării antigenului, reacțiile de tip Arthus sînt considerate „semiîntîrziate”, deoarece apar la 4—6 ore de la administrarea antigenului și se amplifică pînă la 24 de ore; ele sînt însă mediate de complexe antigen — anticorp.

În cazul fenomenului Arthus, reacția constă din precipitarea antigenului inoculat intradermic, ca urmare a formării de complexe imune cu anticorpii specifici prezenți în circulație; precipitatele imune se depun pe pereții vaselor mici, subcutanate, ceea ce declanșează rapid un edem al pereților, interesînd cu precădere celulele endoteliului vascular. Procesul se amplifică și duce la acumularea de trombocite, care declanșează coagulare sanguină intravasculară, ca urmare a eliberării de tromboplastină și a transformării fibrinogenului în fibrină. Depunerea acestora din urmă, sub formă de flocoane insolubile, pe pereții vaselor, și formarea de trombuși, înseamnă amplificarea procesului ca urmare a reținerii unui număr încă mai mare de plachete sanguine. La amplificarea coagulării contribuie și complexul C6,7,8 liberat prin activarea complementului. Accentuarea dimensiunii trombusurilor intravasculare se însoțește de oprirea în circulație a polinuclearelor, care migrează în țesutul înconjurător, realizînd o indurație dermică prin infiltrație leucocitară, predominant polimorfonucleară. Ca urmare a leziunilor arteriolare și ale venulelor, se ajunge la tromboză locală, care provoacă fenomene hemoragice, caracteristice reacției. Totodată, prin amplificarea masivă a proceselor locale și prin fagocitarea intensă a complexelor antigen—anticorp de către polimorfonucleare, structurile lizosomale ale leucocitelor acumulate sînt activate, hidrolazele sînt extracelularizate și apare necroza locală (Păunescu, 1972).

Fenomenele de tip Arthus încep deci printr-un proces imunologic specific, declanșarea leziunii vasculare fiind rezultatul constituirii precipitatelor intravasculare de complexe antigen—anticorp; ulterior, însă, fenomenul capătă un caracter nespecific, de tip inflamator (Păunescu, 1975).

Ca și în cazul hipersensibilității de tip anafilactic, în sensibilitatea de tip Arthus se poate realiza transferul pasiv prin anticorpi:

a) fie prin administrarea intravenoasă a serului de la donator și practicarea injecției declanșatoare, cu antigen, pe cale intradermică (*fenomen Arthus direct*);

b) fie prin inocularea intravenoasă a antigenului și administrarea locală, intradermică, a serului imun (*fenomen Arthus inversat*) (Păunescu, 1975).

Reacții de tip Arthus, avînd ca substrat complexe antigen—anticorp cu participarea complementului, pot avea loc în diferite organe și țesuturi, ele constituind mecanismul de bază în multe afecțiuni imunopatologice, cum sînt: boala serului, glomerulonefrita acută, lupusul eritematos sistemic, unele alergii medicamentoase, pneumonia interstițială a crescătorilor de păsări și fermierilor.

Cu toate că reacțiile de tip Arthus sînt reacții de hipersensibilitate mediată prin anticorpi, fiind net deosebite de reacțiile de hipersensibilitate celulară, mediate prin limfocite T (Păunescu, 1975), ele sînt uneori confundabile cu reacțiile de hipersensibilitate imediată propriu-zise, în particular cu anafilaxia pasivă locală. Spre deosebire de aceasta din urmă, reacțiile de tip Arthus nu necesită anticorpi citofili, dar se desfășoară în prezența complementului (tabelul nr. 9). Reacția anafilactică pasivă necesită o perioadă de latență (pentru realizarea fixării anticorpilor în țesuturi) între administrarea anticorpului și cea a antigenului, dar după ce acesta din urmă a fost introdus, reacția se declanșează imediat; în fenomenul Arthus inversat, nu este nevoie de perioadă de latență, însă după administrarea locală a antigenului reacția devine evidentă numai după câteva ore.

Tabelul nr. 9

Comparație între anafilaxia pasivă locală și fenomenul Arthus după transfer pasiv

Caracterul	Anafilaxie cutanată pasivă	Fenomen Arthus inversat
Doza-prag de anticorpi necesară transferului	0,003 μ g N	10 μ g N
Tipul de anticorpi	IgE (citofili)	IgG, IgM (necitofili)
Implicarea complementului	nu	da
Perioada de timp între administrarea anticorpilor și cea a antigenului	2—4 zile	cîteva minute
Timpul necesar declanșării reacției (după administrarea antigenului)	2—20 min	1—6 ore
Aspectul macroscopic al reacției	eritem, edem	necroză hemoragică
Substanțe inhibitorii ale reacției	antihistaminice	anticoagulante
Tipul de antigen inductor	determinanți de talie mică (nucleu benzenic, hexapeptide, hexazaharide)	macromolecule (proteine, determinanți de pe membrana de suprafață)
Mecanismul de producere	anticorpii fixați pe celule reacționează cu antigenul și eliberează histamine	anticorpii liberi în circulație dau complexe cu antigenul (și C') și provoacă coagulare

De asemenea, în reacția de tip Arthus șocul declanșabil nu se aseamănă cu cel anafilactic, ci este hipotensiv, leucopeniant, trombocitopenic și duce la anomalii de coagulare sanguină însoțite de scăderea nivelului serie al complementului.

C. Răspunsul imun mediat prin celule

Mai multe tipuri de răspuns imun au loc în absența anticorpilor, medierea fiind realizată de limfocite T sensibilizate. Aceste tipuri de răspuns imun sînt transferabile de asemenea prin celule T și sînt suprimate ca urmare a eliminării celulelor T din organism (aplazie timică congenitală, timectomie la noul născut, administrare de ser antilinfocitar sau anti-theta etc.).

Răspunsul imun mediat celular are o bază morfologică diferită de cea a răspunsului imun mediat prin anticorpi. O serie de studii imunomorfologice, realizate cu mai mulți ani în urmă de școala din Londra (Türk, 1967; Spector, 1967), au evidențiat modificările induse la nivelul țesutului limfoid ca urmare a administrării unui antigen solubil înglobat fie în adjuvant Freund simplu (pentru inducerea anticorpilor), fie în adjuvant Freund complet (pentru inducerea sensibilității imune mediată celular). Pentru studiu au fost aleși ganglionii limfatici retroauriculari (după administrarea antigenului subcutanat în ureche) sau ganglionii poplitei (după administrarea plantară a antigenului) deoarece sînt oligosintetici la animalul normal, prezentînd o corticală îngustă, cu mici foliculi primari și centri germinativi foarte slab activi, medulara fiind săracă în plasmocite. La asemenea ganglioni devine posibil să se urmărească modificări mai line, care au loc în medulară și în corticală, permițînd studiul reacțiilor diferențiate între răspunsul imun prin anticorpi și cel prin limfocite T.

Rezultatele obținute au arătat că, după administrarea antigenului în adjuvant Freund simplu (*răspuns imun mediat prin anticorpi*), nu se observă modificări în ganglionii limfatici în primele 5—6 zile; apoi se constată o activare a centrilor germinativi foliculari din corticală, iar la 7—8 zile apar în medulară plasmocite, la care — prin imunofluorescență — se pot pune în evidență anticorpi specifici. La 8—9 zile de la administrarea antigenului devine posibil să se depisteze anticorpi în singele periferie.

După administrarea antigenului în adjuvant Freund complet (ceea ce realizează un *răspuns imun mediat celular*), se observă modificări în ganglionii limfatici încă din ziua a doua, cînd foliculii germinativi se măresc, suprafețele ocupate de aceștia debordînd pînă în medulară; suprafețele astfel constituite au fost denumite *arii paracorticele* (v. cap. I, A). În cea de-a patra zi, ariile paracorticele ocupă cam o treime din întregul ganglion limfatic. Concomitent, apar celule pironinofile mari, în diviziune rapidă („imunoblaști”), care acoperă cam 20% din aria paracorticală și constituie peste 10% din întregul ganglion. Medulara, mult comprimată, ajunge să prezinte unele plasmocite în zilele 6—7. Anticorpii

circulanți sînt evidențiabili la 9—10 zile ³³⁾, în timp ce intradermoreacția de tip întîrziat se pozitivează net mai devreme, de obicei în ziua a cincea de la administrarea antigenului.

„Imunoblastii” sînt rezultatul diferențierii blastice și activării proliferative a celulelor T din centrul germinativ. Din fiecare limfocit T stimulat se nase, prin diviziune, cîte 2 limfociți mici sensibilizați, așa cum rezultă din studiile autoradiografice efectuate pe ariile paracorticale (Türk, 1967).

Răspunsul imun mediat celular se caracterizează printr-o reacție de transformare blastică, urmată de proliferarea limfocitelor stimulate de antigen. Aceste procese nu conduc la apariția de celule diferențiate (de tipul plasmocitelor, spre exemplu) și nici nu se însoțesc de sinteză de anticorpi. Răspunsul proliferativ limfocitar din imunitatea mediată celular duce însă la eliberarea de limfokine, mediatori moleculari în acest tip de imunitate (v. cap. II, A).

Pentru aprecierea capacității de răspuns imun mediat celular a unui organism, o primă informație importantă o constituie evaluarea numărului de limfocite T reactive. Aceasta se poate obține fie prin *testul de rozetare spontană* în prezența eritrocitelor eterologe, fie prin determinarea răspunsului limfocitar proliferativ *in vitro* în prezența unui mitogen adecvat pentru celula T (PHA, Con A) (Păunescu și colab., 1979).

Pentru identificarea unei stări de imunitate mediată celular, testul de răspuns limfocitar proliferativ se practică cu antigene specifice, care sînt mitogene pentru celula T sensibilizată. Antigenul în asemenea teste poate fi: (a) sub formă de agregate solubile; (b) sub formă particulară (celulă); (c) purtat de macrofage care l-au procesionat în prealabil (Păunescu, 1975).

Răspunsul proliferativ limfocitar ca urmare a stimulului antigenic este un proces complex, cu implicații metabolice variate, a căror succesiune în timp implică cel puțin trei etape.

1) Într-o primă etapă, timpurie, au loc modificări ale metabolismului fosfolipidic, un schimb ionic masiv, cu acumulare de cationi, aminoacizi specifici și alte substraturi, precum și activarea protein-kinazei dependente de AMP ciclic. Între aceste modificări există o interdependență; modificările din metabolismul fosfolipidic (Resch, 1976) au drept rezultat fluidificarea membranei celulare, ceea ce permite o activare a schimburilor metabolice la acest nivel și stimularea activității protein-kinazei, care prepară condițiile pentru sinteza de proteine și RNA.

2) A doua etapă, intermediară, devine evidentă în 1—6 ore de la stimulul antigenic și se caracterizează printr-o intensificare a sintezei de proteine și RNA, concomitent cu creșterea activității decarboxilazelor ornitice și a S-adenozilmetioninei, cu producerea de limfokine și cu apariția capacității citotoxice.

3) În final, în cursul etapei tîrzii, care devine evidentă în 2—5 zile de la stimulul antigenic (și este în funcție de natura acestuia) se declanșează sinteza de DNA și mitoza.

³³⁾ Administrarea unui antigen *in vivo* nu conduce la instalarea unei imunități mediate numai prin anticorpi sau numai prin celule, ci se dezvoltă ambele tipuri de imunitate, cu predominanța uneia din ele.

Rolul cAMP în reglarea acestor procese apare deosebit de important (Lucas și Klimpel, 1977). În faza timpurie, nivelul cAMP crește concomitent cu activitatea protein-kinazei, pentru ca ulterior — la sfârșitul etapei intermediare — nivelul cAMP să scadă. Dacă nu are loc această scădere (sau dacă se adaugă cAMP la sistemul testat), atunci sinteza de DNA nu mai este inițiată. Devine astfel posibil ca stimularea limfocitelor să nu ajungă pînă la mitoză, ci să se oprească în *faza premitotică*, care asigură totuși producerea de limfokine și dezvoltarea funcțiilor biologice specifice limfocitului T: citotoxicitatea, capacitatea de a coopera cu alte celule competente (limfocite B sau T și macrofage), potențialul supresor.

În felul acesta apare evidentă posibilitatea de diferențiere între sinteza DNA (și proliferare), pe de o parte, și eliberarea de limfokine și maturarea funcțiilor specifice celulei T efectoare, pe de altă parte (Lucas și Klimpel, 1977).

Disocierea posibilă în cele două direcții permite să se înțeleagă mai bine mecanismul de diferențiere a funcțiilor efectoare ale limfocitelor T și, concomitent, mecanismele prin care un răspuns la stimulul imun al celulei T poate duce la eliberarea de limfokine (MIF, interferon) în absența proliferării.

După cum s-a menționat (cap. II, A), la șoarece, printre celulele T efectoare au putut fi diferențiate — în funcție de tipul de antigene Lyt prezentate la suprafața membranei — mai multe subseturi. Dintre acestea, au beneficiat de o investigație mai amplă subseturile de celule ajutoare, celule T care acționează în culturi limfocitare amestecate (MLC) și celule T citotoxice, toate participante la diferite forme de imunitate mediată celular. O altă categorie de celule T, supresoare, a fost de asemenea mult studiată în ultimii ani; celulele T supresoare contribuie la reglarea răspunsului imun prin blocarea activității celulelor T ajutoare (v. cap. II, A).

Cooperarea celulară în imunitatea mediată celular cuprinde procese de interacțiune între diferite subseturi de limfocite T, pe de o parte, și interacțiunea dintre macrofage și limfocitul T, pe de altă parte.

Cooperarea T—T rezultă din potențarea funcțională a două subseturi de limfocite T. Un astfel de synergism a fost demonstrat în cazul unui amestec de timocite și celule T din ganglionii limfatici (Cantor și Asofsky, 1970): amestecul produce o reacție MLC cu un număr total de celule mai mic decît cel necesar pentru a induce aceeași reacție fie numai cu celule timice, fie numai cu cele din ganglionii limfatici. Același synergism se observă cînd celulele timice sînt înlocuite cu celule splenice, iar cele ganglionare cu celule din circulația periferică. Sinergii asemănătoare au mai fost observate și în cazul imunității de transplantare (reacție grefă contra gazdă), a proceselor de limfocitotoxicitate, imunitate antitumorală, rozetare eritrocitară.

Timocitele și, în bună măsură, limfocitele T splenice sînt recirculante, au viață lungă, sînt rezistente la cortizon și sensibile la serul anti-theta (v. cap. II, A); ele sînt capabile de efect „ajutător” față de limfocitele T din ganglionii limfatici sau sîngele periferic, mijlocind sensibilizarea acestora și diferențierea lor în limfocite T efectoare (citotoxice, supresoare, rozetante etc.).

Ca și în cazul cooperării T—B, capacitatea ajutătoare a limfocitului T poate fi amplificată și în cazul cooperării T—T prin transfer de limfocite alogene. Acest *efect alogenic* în imunitatea mediată celular a fost observat la cobai care dezvoltă reacții de grefă contra gazdă : aceste organisme pot respinge limfoblastii leucemici administrați, în timp ce cobai similari, dar lipsiți de reacții grefă contra gazdă, nu pot respinge celulele leucemice. S-a observat de asemenea că administrarea de celule alogene intensifică reacțiile de hipersensibilitate tardivă.

Cooperarea macrofag—limfocit T rezultă din activitatea optimală a limfocitelor la stimulii aloantigenici, antigenici și mitogeni atunci când macrofage singenice sînt prezentate (Rosenstreich și Oppenheim, 1976).

Interacțiunile macrofag—limfocit T se exercită în ambele sensuri : (a) macrofagele leagă antigenul și-l prezintă limfocitului, inițiind și regularizînd faza primară a procesului de hipersensibilitate tardivă (v. cap. II, C); (b) limfocitul T induce activarea macrofagului, care devine apt să intervină în faza efectoare a imunității mediată celular.

Odată cu fixarea antigenului, macrofagul leagă aloantigenele, precum și receptorii multivalenți lecitinici de pe suprafața celulei T, totalitatea acestor interacțiuni reprezentînd semnalul inițial de activare a limfocitului T (Ranney, 1977). La rîndul său, celula T răspunde prin transmitere de semnale (prin contact între membrane) și/sau mediatori solubili cu activitate proteazică pentru celulele aderente din vecinătate. Semnalul recepționat de la celula T provoacă din partea macrofagului un răspuns alterat, de feedback, care inițial facilitează și apoi blochează proliferarea limfocitelor T (și B) ce participă la cooperare. Semnalul feedback al macrofagului este produsul unui complex de mediatori solubili eliberați de fagocit, dintre care au fost identificați (Ranney, 1977) : factorul de activare limfocitară ; o altă proteină (sau grup de proteine) stimulatorie, cu G. M. între 15 000 și 21 000 daltoni (Calderon și Unanue, 1975); și o proteină supresoare cu greutate molecular mică (12 000 daltoni). Atît factorii stimulatori cît și cel supresor nu sînt nici antigen-specifici și nici genetic-specifici ; în funcție de concentrația fiecăruia, ei pot induce un efect stimulator sau inhibitor asupra răspunsului proliferativ al celulei T (și B) la antigenul respectiv.

Ca urmare a stimulării sale prin antigen, limfocitul T devine capabil să secrete o serie de mediatori (*limfokine*), dintre care unii activează macrofagele (David, 1975), făcîndu-le apte să distrugă microorganismele endocitate (Mackaness, 1969 ; Păunescu, 1965 ; Păunescu și Hadârcă, 1964), să libereze interferon, să omoare paraziți și celule tumorale. Un preparat limfokinic complex obținut din celule T sensibilizate și stimulate antigenic (David, 1975) realizează amplificarea aderenței macrofagelor, mărește mișcarea valurilor membranei macrofagice, accelerează glicolizatarea bacteriostatică a macrofagului și îi intensifică activitatea tumoricidă.

Diferențierea limfocitului T sensibilizat are loc după inițierea răspunsului imun mediat celular, ca urmare a contactului primar cu antigenul și macrofagele.

Studiul proceselor implicate în acest fenomen a fost întreprins pe culturi limfocitare mixte, în care s-au urmărit condițiile de diferențiere și maturare a *limfocitelor T citotoxice* (Ritter și colab., 1975). Sistemul de

testare a fost constituit din timocite cortizon-rezistente prelevate de la șoareci C3H și puse în contact cu celule limfoide splenice și iradiate, provenite de la șoareci DBA/2; în aceste condiții, celulele splenice iradiate (neproliferative) se dovedesc stimulatoare pentru timocitele cortizon-rezistente, care răspund proliferativ și apoi devin intens citotoxice pentru limfocite neiradiate de DBA/2.

Stimularea timocitelor și dezvoltarea limfocitelor T citotoxice era dependentă de prezența macrofagelor provenite de la DBA/2 sau de origine alogenică. Efectul stimulator al prezenței macrofagelor a putut fi înlocuit prin adăugarea de foarte mici cantități de lipopolizaharid. Dacă însă odată cu lipopolizaharidul se adaugă și ser imun antimacrofage, efectul stimulator al lipopolizaharidului era neutralizat. Aceste rezultate au fost interpretate în sensul că, în absența macrofagelor de origine DBA/2, lipopolizaharidul adăugat poate stimula puținele macrofage antrenate în cultură odată cu suspensia de timocite; ca argument în favoarea acestei interpretări a fost considerat faptul că serul imun anti-macrofage poate neutraliza activarea celor câteva macrofage de origine timică, prezente în cultură, pe care lipopolizaharidul le putea activa.

Date similare privind rolul macrofagelor în procesul de diferențiere a limfocitelor T sensibilizate au fost aduse de Rosenthal și colab. (1975), care au constatat că limfocitul T sensibilizat nu răspunde la PPD când lipsesc macrofagele din sistem. Dacă la sistem se adaugă macrofage histocompatibile, stimularea prin PPD a celulei T are loc masiv. Dacă însă macrofagele adăugate sînt semialogenice, stimularea celulei T se reduce cu 50%, iar dacă macrofagele adăugate sînt alogenice, stimularea nu mai are loc. Aceste rezultate, obținute în cobai și verificate și pe șoarece, demonstrează că, pentru a răspunde imun, limfocitul T trebuie să recunoască atât antigenul cît și un produs al genelor *MHC* sau *Ir* aflat pe suprafața macrofagului (v. cap. II, C și B).

Generarea de celule T citotoxice necesită nu numai prezența macrofagelor ci și a limfocitelor T ajutătoare. O experiență demonstrativă în acest sens poate fi întreprinsă cu culturi limfocitare mixte, formate din timocite C3H și celule splenice de DBA/2. După cum s-a menționat, în acest sistem are loc proliferarea de timocite și dezvoltarea de celule T citotoxice. Dacă însă, înainte de a fi puse în cultura mixtă, celulele splenice DBA/2 sînt tratate cu ser imun antitheta (procedeu care inactivează toate limfocitele T, inclusiv cele ajutătoare), atunci această suspensie de celule splenice nu mai este capabilă să stimuleze timocitele și să dezvolte celule T citotoxice.

Această experiență nu demonstrează numai necesitatea prezenței antigenului și a unui limfocit T ajutător pentru inducerea dezvoltării limfocitului T citotoxic, dar arată și faptul că funcția biologică a unei celule T diferențiată (celulă ajutătoare, citotoxică, supresoare) nu poate fi substituită printr-un limfocit ce aparține unui alt subset de celule T.

Este de altfel bine precizat în prezent că limfocitul T ajutător nu se convertește niciodată în celulă T supresoare ori celulă T citotoxică, și nici invers (Wigzell, 1976).

Interpretarea complexului actual de date privind rolul diferitelor subseturi de celule T în imunitatea mediată celular duce la identificarea

mai multor etape în cursul dezvoltării acestui tip de răspuns imun la soarece :

a) Celulele T eliberate de timus, și considerate „celule T virgine” deoarece nu au venit în contact cu antigenul, rămân în parte în circulație, unde își conservă atât caracterele antigenice de suprafață (Lyt 1, 2, 3; Thy 1⁺, MHC⁺), cât și cortizon-rezistența și capacitatea de supraviețuire îndelungată. Alte celule eliberate de timus se localizează în organele periferice (de ex. splina), unde suferă interacțiuni locale, devin cortizon-sensibile și își reduc considerabil durata de viață. Aceste celule T periferice devin capabile să dezvolte o funcție imună ajutătoare.

b) Celulele T potențial ajutătoare (Lyt 1; MHC; Ia-1) devin sensibile la antigen dacă ajung în prezența acestuia și a macrofagelor.

c) Limfocitul T sensibilizat, repus în prezența antigenului, a macrofagelor și a altei celule T („virgină” imunologic) capabil să recunoască antigenul, induce transformarea acesteia din urmă în limfocit T citotoxic sau în limfocit T supresor (Lyt 2, 3; MHC; Ia-S), care sînt celule efectoare în răspunsul imun mediat celular.

d) Pentru realizarea efectului imun particular (citoliză imună mediată celular) prin intermediul celulei T diferențiată (limfocit T citotoxic), este necesar ca celula țintă să poarte la suprafață atât antigenul specific, cât și produsul genei *MHC* corespunzătoare celulei care a stimulat diferențierea inițială a celulei T efectoare.

e) Restricția impusă de antigenele MHC există înainte ca celula T să interacționeze cu antigenul în cadrul răspunsului primar. După cum s-a menționat (cap. II, A), celulele T ce părăsesc timusul sînt deja preselecate să interacționeze preferențial cu antigene purtate pe structuri ce prezintă cel puțin un produs alelic al MHC omolog. Această restricție este amplificată în cursul multiplicării clonale ce rezultă din interacțiunea primară a celulei T cu antigenul și ea rămîne înregistrată în genomul celulei efectoare și în acela al celulelor T de memorie.

D. Hipersensibilitatea întârziată

Într-o serie de infecții virale sau bacteriene (cu germeni facultativ intracelulari), inocularea intradermică a antigenului specific duce la apariția unei reacții inflamatorii caracteristică, care se dezvoltă la locul de administrare a antigenului. Această reacție este dominată de un infiltrat cu mononucleare (limfocite și macrofage) și are o intensitate maximă la 48—72 ore, ceea ce a determinat etichetarea sa ca „reacție de hipersensibilitate întârziată”.

Prototipul proceselor de hipersensibilitate întârziată este reacția la tuberculină, motiv pentru care aceste reacții sînt cunoscute și sub numele de „reacții de tip tuberculinic” (Păunescu, 1975). Ele aparțin „reacțiilor de tip IV”, după clasificarea lui Gell și Coombs.

În cazul stării de hipersensibilitate întârziată, intradermoreacția cu antigen specific are o evoluție caracteristică : (a) *local*, în primele 2—4 ore se observă o acumulare de polimorfonucleare, urmată de un aflus din

ce în ce mai important de mononucleare, cu predominanță limfocitară; limfocitele se diferențiază blastic și proliferază; afluxul celular crează o indurație tegumentară, care de obicei devine violacee (din cauza vasodilatării) și care atinge maximul de intensitate către 72 de ore; în cazul reacțiilor foarte intense, apare o zonă centrală de necroză; (b) *general*, se constată un puseu febril, limfopenie și reacție focală la distanță.

Răspunsul „întârziat” la administrarea antigenului este rezultatul unei reacții bifazice: *timpuriu*, acumularea de polimorfonucleare reprezintă o reacție nespecifică imunologic, de tip corp străin; *ulterior, după 4—6 ore* de la administrarea antigenului, se constituie veritabila reacție specifică, caracterizată prin acumulare de mononucleare, printre care limfocite sensibilizate.

Caracteristic pentru aceste reacții nu este atât momentul „întârziat” al intensității maxime a procesului, ci participarea dominantă și nemijlocită a componentei celulare mononucleară (limfocite și macrofage) și lipsa de participare a anticorpilor circulanți. Absența participării acestora din urmă rezultă și din faptul că reacția de hipersensibilitate întârziată se dezvoltă — ca urmare a introducerii antigenului — atât în țesuturi nevascularizate cum este corneea, cât și în culturi celulare, în ambele situații anticorpii fiind absenți. Pentru aceste motive, reacțiile de hipersensibilitate întârziată mai sînt cunoscute și sub denumirea de „hipersensibilitate celulară”.

Specificitatea imunologică a acestor reacții este susținută de mai multe argumente, și anume:

a) pentru declanșarea acestor reacții este nevoie ca organismul testat să mai fi venit anterior în contact cu antigenul declanșator;

b) inițierea reacției celulare întârziată are loc numai după administrarea aceluiasi antigen care a indus sensibilizarea, sau a unui alt antigen, care trebuie să aibă un „purător” haptenic identic cu cel al antigenului inductor;

c) între prima administrare (sensibilizantă) a antigenului și cea de-a doua (declanșatoare) este necesară o *perioadă de latență*, care durează 5—7 zile;

d) procesele anamnestic, de *memorie imunologică*, sînt demonstrabile și în cazul hipersensibilității celulare;

e) de asemenea, este posibilă realizarea desensibilizării, prin administrarea repetată a antigenului;

f) starea de hipersensibilitate întârziată poate fi transferată la organisme normale („virgine” imunologic) prin administrarea de limfocite provenite de la un organism hipersensibilizat (administrarea de ser provenit de la organisme sensibilizate nu permite transferul hipersensibilității întârziate, ceea ce demonstrează, odată în plus, lipsa de participare a anticorpilor la aceste procese).

Intradermoreacția de tip tuberculinic constituie un test de mare sensibilitate la om, unde doze de numai 0,02 μ g antigen (PPD) pot pune în evidență starea de hipersensibilitate întârziată. Cobaiul și iepurele de asemenea răspund la intradermoreacție, însă sînt necesare doze de 50—200 ori mai mari decît la om. Șoarecele, șobolanul și păsările cu hipersensibilitate întârziată nu răspund caracteristic la inocularea i.d. a antigenului specific; la șoarece, pentru depistarea sensibilității celulare se utilizează

testul plantar, prin inocularea antigenului în pernțele plantei și determinarea ulterioară (48—72 ore) a creșterii diametrului plantar.

Evidențierea „*in vitro*” a hipersensibilității întârziate este posibilă prin mai multe teste:

a) Transformarea blastică a limfocitelor circulante de la un organism cu hipersensibilitate întârziată are loc *in vitro* atunci când în cultură se adaugă antigenul sensibilizant. Fenomenul este imunologic specific deoarece transformarea are loc numai în prezența antigenului imunizant. Specificitatea și gradul de sensibilitate al fenomenului sînt sensibil egale cu cele ale intradermoreacției realizată *in vivo* (Păunescu și colab., 1979).

Transformarea blastică *in vitro* prin antigen este un răspuns caracteristic stării de hipersensibilitate întârziată. Testul de transformare blastică prin antigen a limfocitelor circulante, provenite de la un organism lipsit de hipersensibilitate întârziată dar posedînd anticorpi circulanți specifici pentru antigen, este pozitiv numai în cazul când anticorpii sînt de tip reaginie (IgE, IgG) și în concentrație scăzută (Bach, 1978).

Studii analitice efectuate pe culturi de limfocite în transformare blastică au arătat că: (a) pentru inițierea reacției la antigen este necesară prezența a cel puțin 1% limfocite T sensibilizate; (b) limfocitele T sînt celulele care răspund proliferativ la stimulul antigenic (v. mai departe); transformarea blastică poate fi mult amplificată dacă cultura se practică cu limfocite T purificate prin rozetare (v. cap. II, A); (c) prezența limfocitelor B nu este necesară pentru obținerea răspunsului proliferativ (proliferări ale limfocitelor B care au fost uneori remarcate sînt rezultatul eliberării de către celula T a unor factori mitogeni sau de transformare) (recrutare imunologică, v. mai departe); (d) macrofagele dețin un rol esențial în prelucrarea antigenului stimulant și prezentarea lui limfocitului T, așa cum rezultă din faptul că preincubarea macrofagelor cu antigenul realizează un stimul mai eficient decît adăugarea directă a antigenului la cultură.

b) Inhibarea migrării macrofagelor este o reacție revelantă pentru starea de hipersensibilitate întârziată. Testul este realizabil *in vitro* și constă din evidențierea capacității antigenului de a inhiba migrarea leucocitelor (conținute într-un cheag sanguin sau într-un tub capilar), atunci cînd provin de la un organism cu hipersensibilitate celulară față de respectivul antigen (Păunescu, 1975). Testul de inhibiție este specific, oprirea migrării macrofagelor fiind realizată numai de imunogenul sensibilizant; există un bun paralelism între răspunsul *in vivo*, ca urmare a administrării i.d. a antigenului, și testul *in vitro* de inhibiție a migrării macrofagelor (Păunescu, 1975).

Inhibiția migrării este provocată de un factor de inhibiție a migrării (MIF)³⁴, care este eliberat de limfocitele T sensibilizate ca urmare a cultivării circa 6 ore cu antigenul specific (sensibilizant).

Factorul de inhibiție a migrării macrofagelor este termolabil (inactivabil în 30 min la 56°C), este alterabil prin păstrare mai multe zile la 4°C, este sensibil la acțiunea enzimelor proteolitice (tripsină, chimotripsină), a neuraminidazei și fucosidazelor. Are o structură sialoglicoproteică, cu G.M. 20 000—60 000 daltoni. Nu este dializabil. Migrează electro-

³⁴) MIF = migration inhibitory factor.

foretic imediat după prealbulbul. Nu-și reduce activitatea după trecere prin coloane cu imunoabsorbent anti-immunoglobulinic, ceea ce demonstrează că nu are proprietăți de Ig sau anticorp, cu toate că este citofil pentru macrofage.

În prezența antigenului specific, MIF este sintetizat și eliberat de limfocite sensibilizate înainte ca acestea să sufere transformarea blastică și proliferare. Sinteza intralinfocitară a MIF este blocată de prezența inhibitorilor sintezei proteinelor (puromicină, cicloheximidă) sau a sintezei RNA (actinomicină D, rifamicină).

MIF poate acționa asupra macrofagelor în mod direct, în absența antigenului, ceea ce este considerat drept argument pentru un mecanism de acțiune nespecific antigenic. Pe de altă parte, faptul că prezența antigenului amplifică semnificativ acțiunea MIF, nu poate exclude existența unui mecanism de acțiune antigen-specific (Păunescu, 1972).

MIF realizează inhibiția migrării macrofagelor concomitent cu amplificarea aderenței lor la suprafețe de sticlă (nylon); probabil și cu contribuția factorului de activare a macrofagelor (v. cap. II, A), are loc o intensificare a mișcărilor membranei citoplasmatică a macrofagului, cu creșterea capacității fagocitare, a biosintezei lipidelor, a degradării glucozei pe calea șuntului hexozomonofosfatului, a consumului de O_2 și a producerii de peroxid de hidrogen (v. cap. II, O).

c) *Multiplificarea virusurilor în limfocite*, fenomen care are loc numai în cazul limfocitelor T în curs de proliferare, constituie un alt test (*testul Bloom*) de evidențiere a stării de hipersensibilitate celulară. Testul se bazează pe posibilitatea de a realiza multiplificarea unui virus (rujeolos, poliomielitic etc.) în limfocite sensibilizate și aduse în stare de proliferare prin stimulare cu antigenul sensibilizant. Multiplificarea virală este proporțională cu numărul de limfocite ce răspund proliferativ la prezența antigenului, iar evidențierea proliferării se realizează prin provocarea de plaje de liză pe un monostrat de celule sensibile la efectul citopatogen al virusului.

Inducerea hipersensibilității întârziate se realizează, pe cale naturală, prin infecții cu germenii facultativ intracelulari: *Mycobacterium*, *Listeria*, *Brucella*, *B. tularensis* etc. Procesul de hipersensibilitate întârziată, declanșat local, ca urmare a inoculării intradermice de suspensie de vacină la subiecți ce avuseseră anterior variolă, a fost raportat de către Jenner încă din 1801. Ulterior, în 1890, Robert Koch descrie hipersensibilitatea întârziată în tuberculoză, pe care o induce la cobai prin inoculare de bacili vii, iar reacția specifică locală o declanșează prin administrarea de bacili morți sau de filtrate încălzite ale unei culturi de bacili tuberculoși (tuberculină).

Hipersensibilitatea întârziată poate fi obținută cu orice antigen solubil dacă este administrat împreună cu substanțe adjuvante provenite din bacilul Koch. Antigenul solubil de administrat se emulsionează în amestec de ulei de parafină 85% și lanolină 15% (*adjuvant Freund*), la care se adaugă fie celule omorite de *Mycobacterium tuberculosis* (*adjuvant Freund complet*), fie ceară D extrasă din bacilul tuberculozei var. umană. Ceara D, care mijlocște sensibilizarea de tip celular, conține 50% acizi micolici, 48% polizaharid de arabinoză, galactoză și manoză și 2% un

oligopolipeptid constituit din 7 molecule de alanină și câte una de acid glutamic și acid diaminopimelic (Păunescu, 1975). Alte tulpini de micobacterii (de origine bovină, aviară sau maprofite) conțin o ceară D care este lipsită de oligopeptid și care, concomitent, este lipsită și de proprietatea de a induce hipersensibilitatea celulară. Rezultă deci că acțiunea „adjuvantă” caracteristică a cerii D este strâns legată de prezența oligopeptidului.

Starea de hipersensibilitate celulară poate fi indusă și pe cale obișnuită, în absența cerii D, răspunsul imun fiind asigurat de antigene specifice, ca și în cazul celorlalte tipuri de hipersensibilitate imună, mediate prin anticorpi. Acesta este cazul pentru majoritatea stărilor infecțioase, în care s-a putut demonstra, cel puțin în faza inițială, și o stare de hipersensibilitate de tip întârziat la unul dintre antigenele celulei infectante. Un exemplu în acest sens îl constituie tipurile de răspuns imun la cobaiul vaccinat antipneumococic. Comparativ cu răspunsul cobaiului normal (neimunizat), cel vaccinat reacționează diferit (tabelul nr. 10).

Tabelul nr. 10

Tipuri de răspuns imun la cobaiul vaccinat cu pneumococ tip III omorît

	La cobai vaccinat	La cobai nemunizat
1. Inoculare de pneumococ tip III viu	Fără urmări	Infecție mortală
2. Inoculare i.d. de polizaharid pneumococic III	Reacție Arthus	Nici o reacție
3. Inoculare i.v. de polizaharid pneumococic III	Șoc anafilactic	Nici o reacție
4. Inoculare i.d. de proteină pneumococică	Reacție de hipersensibilitate întârziată	Nici o reacție

După cum rezultă din tabel, vaccinarea duce la crearea unei stări de protecție față de infecția cu germele viu, dar realizează concomitent și instalarea sensibilizării imune, atât de tip umoral (reacție Arthus, șoc anafilactic), cât și de tip celular.

Reacții celulare de tip întârziat se obțin și în cazul infecțiilor cu streptococ, cu *Corynebacterium parvum*, cu *Salmonella typhi* etc., ca și în cazul multor infecții virale: rujeolă, parotidită epidemică, varicelă, herpes etc. Toate infecțiile micotice (candidoză, aspergiloză, criptococoză, blastomicoză, coccidiomicoză, histoplasmoză) induc sensibilizare de tip celular.

O serie de substanțe cu G.M. sub 1 000 daltoni, de tipul dinitrofenolului (DNP), clorurii de pleril, dinitroclorbenzenului (DNOB), dinitroflorbenzenului (DNFB) și oxazolonei, au proprietatea de a forma legături covalente cu grupările sulfhidrilice și aminice ale proteinelor din piele, realizând astfel conjugate proteice cu calități antigenice. Contactul

tegumentar cu astfel de agenți chimici realizează așa-numitele *dermatite de contact*, care sînt rezultate din sensibilizarea limfocitelor cu conjugatele proteinice ce se formează; în felul acesta, la un nou contact cu același agent chimic, se dezvoltă local o reacție de hipersensibilitate întârziată.

Complexul DNP cuplat cu o albumină serică bovină (BSA) sau umană (HSA), dacă este administrat la cobai, induce starea de hipersensibilitate întârziată. Dacă imunizarea se face cu conjugatul DNP-BSA, răspunsul tegumentar cel mai intens se poate obține tot cu DNP-BSA. Inocularea intradermică de BSA singură dezvoltă o reacție pozitivă dar mai puțin intensă, în timp ce inocularea haptenei (DNP) singură sau cuplată cu o altă proteină (DNP-HSA) nu declanșează reacția. Este deci evident că răspunsul imun de hipersensibilitate întârziată este specific direct pentru complexul haptene + purtător (Benacerraf, 1978), slab specific pentru purtătorul haptenei și practic nespecific pentru haptene. Această proprietate este comună tuturor fenomenelor imunologice care rezultă din interacțiunea directă a antigenului cu limfocitul T (v. cap. II, A).

Rolul limfocitului T în hipersensibilitatea întârziată. Hipersensibilitatea întârziată este un proces imun mediat prin limfocite, transferabil prin celule limfoide vii și nu prin anticorpi, proprietăți similare cu cele ale imunității de transplantare (v. cap. III, F) și ale imunității antitumorale (v. cap. III, G). Ca și în celelalte forme de imunitate mediată celular (v. cap. III, C), în hipersensibilitatea întârziată celula efectoră este limfocitul T circulant, capabil să reacționeze specific la contactul cu antigenul (*limfocit T sensibilizant*).

După cum s-a menționat (v. cap. III, C), instalarea stării de hipersensibilitate celulară este însoțită de modificări morfologice caracteristice la nivelul ariilor timus-dependente din ganglionii limfatici care drenează zona în care antigenul a fost inoculat. La 4 zile de la inocularea antigenului, 10% din populația limfocitară totală a ganglionului limfatic regional este formată din celule pironinofile, care după 24 de ore se transformă în limfociti mici, de tip T (stimulabili proliferativ prin PHA, sensibili la acțiunea serului antitheta), capabili să transfere starea de hipersensibilitate specifică la un animal virgin imunologic.

Transferul hipersensibilității celulare este realizabil numai prin limfocite T provenite de la un organism sensibilizat. În general, experimentele de transfer au fost realizate cu suspensii de celule limfoide nepurificate, care cuprindeau variate subpopulații de limfocite, precum și macrofage. Eliminarea acestora din urmă (prin aderență sau fagocitoză), nu alterează capacitatea suspensiei de a transfera sensibilitatea imună celulară. De altfel, limfocitele din canalul toracic — care sînt practic lipsite de macrofage — pot realiza transferul hipersensibilității întârziate instalată în cursul proceselor imune ce însoțesc alogrefele³⁰. În schimb, așa cum s-a demonstrat la șoarece, eliminarea limfocitelor T din suspensia de transfer

³⁰ Brent și Medawar (v. Brent și Holborow, 1974) au arătat că limfocitele din canalul toracic sau din ganglionii limfatici, prelevate de la un cobai purtător de alogrefă de piele, sînt capabile să transfere specific imunitatea mediată celular față de antigenele alogrefei; transferul este demonstrabil prin reacția de hipersensibilitate întârziată ce apare la organismul receptor al transferului, ca urmare a inoculării de antigene provenind din alogrefă.

prin tratarea acesteia cu ser antitheta, duce la suprimarea completă a transferului adoptiv.

Macrofagele nu sînt necesare în procesul de transfer adoptiv, dar au rol hotărîtor în declanşarea reacţiei de hipersensibilitate, ele asigurînd limfocitului sensibilizat accesibilitatea corespunzătoare la antigenul declanşator. Astfel, inocularea de limfocite T sensibile la organisme receptoare în prealabil iradiate letal (deci nereactive imunologic) nu permite ca acestea să dezvolte reacţii de hipersensibilitate celulară decît dacă se inoculează concomitent şi celule de măduvă osoasă precursore ale macrofagelor.

Experimentele de transfer al hipersensibilităţii tuberculinice şi al celei de contact cu diferite haptene (clorură de picril, clorură de orto-clorbenzen), întreprinse la cobai de către Brent şi Chase (v. Păunescu, 1975), au arătat că succesul transferului adoptiv depinde de numărul de celule transferate (5×10^8), de calea de administrare (i. v. sau i. p., dar nu s.c. sau i.d.) şi de integritatea şi viabilitatea limfocitelor transferate. Un rol important în reuşita transferului hipersensibilităţii întîrziate, şi mai ales în durata *imunităţii adoptive* realizată în acest mod, îl deţine histocompatibilitatea dintre donator şi receptor. Astfel, spre exemplu, durata hipersensibilităţii întîrziate realizată prin transfer este mult prelungită cînd *transferul* este realizat *adoptiv*, între organisme singeneice (spre exemplu: între indivizi dintr-o aceeaşi linie pură de şoareci). Durata este mult scurtată cînd transferul este alogenic. Transferul hipersensibilităţii celulare nu reuşeşte între animale din specii diferite, în care caz organismul receptor distruge rapid celulele limfoide incompatibile provenite de la donator. Pretratarea suspensiei limfocitare cu cloroform, cu actinomicină D sau cu puromicină, ca şi distrugerea celulelor din suspensie prin congelare repetată sau ultrasunare, neutralizează capacitatea de transfer adoptiv a limfocitelor de cobai (Bloom şi Chase).

La om însă, Lawrence (v. Păunescu, 1975) a realizat transferul hipersensibilităţii întîrziate la tuberculină şi la proteină M streptococică nu numai prin limfocite circulante, ci şi prin extracte şi dializate obţinute după congelarea lor. *Factorul de transfer* conţinut în astfel de dializate îşi păstrează activitatea după supunere la acţiunea dezoxiribonucleazei şi chiar a ribonucleazei şi tripsinei. Fără a se cunoaşte cu precizie structura sa chimică, există unele date care sugerează că factorul de transfer ar corespunde unei mici molecule de RNA cuplată cu un peptid.

Factorul de transfer are o moleculă relativ mică şi prezintă proprietăţi biologice caracteristice: nu este antigenic şi nu are proprietăţi imunoglobulinice; nu este inactivat prin anticorpi specifici pentru antigenul care declanşează respectiva hipersensibilitate întîrziată; induce starea de sensibilitate celulară specifică fără a provoca şi sinteză de anticorpi faţă de antigenul specific hipersensibilităţii induse. În culturi *in vitro* de limfocite virgine imunologic, adăugarea de factor de transfer provoacă sensibilizarea specifică a limfocitelor, în sensul că acestea devin capabile să răspundă proliferativ la prezenţa antigenului specific şi, concomitent, să libereze un factor de inhibiţie a migrării macrofagelor (MIF).

Factorul de transfer este sintetizat de limfocitele sensibilizate şi nu este eliberat spontan de acestea, ci numai ca urmare a contactului lor cu antigenul sensibilizant. Factorul de transfer poate fi obţinut *in vitro* din supernatantul culturilor de limfocite sensibilizate şi puse în contact cu

antigenul specific; aceste supernatante sînt capabile să sensibilizeze specifice limfocite virgine imunologic (v. cap. II, A).

Acțiunea sensibilizantă a factorului de transfer față de limfocite singenice virgine imunologic poate fi urmărită în culturi de celule în care se introduce amestecuri de limfocite sensibilizate și marcate radioactiv împreună cu limfocite nemarcate și nesensibilizate. Prin adăugarea de antigen specific la astfel de culturi, se observă că răspund proliferativ atît celulele sensibile și marcate, cît și cele virgine și nemarcate. Se consideră că fenomenul are drept substrat sensibilizarea limfocitelor virgine prin factorul de transfer eliberat de limfocitele sensibilizate și puse în prezența antigenului.

Activitatea factorului de transfer și, în bună măsură, cea a factorului inhibitor al migrării macrofagelor, au condus la precizarea rolului acestora și altor *mediatori farmacodinamici* în exprimarea procesului de hipersensibilitate celulară (v. și cap. II, A).

Mecanismele hipersensibilității întârziate au la bază procese de imunitate mediată celular, în care rolul limfocitului T este hotărîtor (v. cap. III, C).

Inducerea stării de hipersensibilitate celulară este inițiată de recunoașterea antigenului de către celula T, recunoaștere care este facilitată de prelucrarea parțială a antigenului de către macrofag. Limfocitul T capabil să recunoască antigenul este stimulat de contactul cu acesta, se transformă blastic și proliferază, dînd naștere la o clonă de celule sensibilizate la antigen. Acest proces are loc cel mai adesea la nivelul ganglionilor limfatici. Majoritatea populației clonei sensibilizate părăsește apoi ganglionul limfatic și o parte dintre membrii ei rămîn în circulație, unde constituie celule de *memorie imunologică*; restul limfocitelor T sensibilizate trec în organele limfoide periferice, unde sînt găzduite.

Aceste limfocite T periferice sensibilizate au acțiune efectoare: ele pot fixa antigenul, iar dacă acesta este prezent la suprafața unei celule (de ex.: celulă infectată viral) au acțiune citotoxică asupra acesteia; în plus, la un nou contact cu antigenul specific, aceste limfocite răspund prin producere și eliberare de mediatori, care au acțiune asupra altor limfocite nesensibilizate, asupra macrofagelor și asupra permeabilității capilare (Păunescu, 1972).

Exprimarea hipersensibilității întârziate este bine evidențiable la locul de contact dintre antigen și limfocitul T sensibilizat, în particular în cazul reacțiilor dermice. Ca urmare a eliberării de mediatori farmacodinamici de către limfocitul sensibilizat și stimulat de antigen, au loc o serie de procese complexe, care realizează tabloul morfologic de infiltrat mononuclear, specific reacției de hipersensibilitate întârziată. Astfel, factorul chemotactic pentru macrofage, eliberat de limfocitul sensibilizat, provoacă un aflux mononuclear continuu amplificat și facilitat prin acțiunea factorului de permeabilizare vasculară; în același sens, factorul de inhibiție a migrării și factorul de aglutinare a macrofagelor realizează aglomerarea locală a mononuclearelor acumulate. Concomitent, factorul mitogen (blastogen) pentru limfocite induce proliferarea limfocitelor locale, virgine imunologic, iar factorul de transfer provoacă sensibilizarea acestora (recru-

tare imunologică), realizând astfel — către 48—72 ore de la declanșarea reacției — o amplificare masivă a procesului inflamator (Păunescu, 1980).

Prin *factorul de activare a macrofagelor*, eliberat de limfocitul sensibilizat la contactul cu antigenul, are loc o intensificare semnificativă a activității fagocitare a macrofagelor, caracterizată metabolic prin activarea sintezei lipidelor de suprafață, amplificarea glicolizei pe calea șuntului hexozomonofosforic, creșterea consumului de oxigen și a formării de peroxid de hidrogen. Concomitent, activitatea lizosomală este mult intensificată și, ca rezultat al extracelularizării enzimelor lizosomale, pot apărea zone de necroză tisulară (Păunescu, 1972, 1980).

Hipersensibilitatea întârziată și imunitatea de protecție. Faptul că, prin intermediul factorului de activare a macrofagelor, eliberat de limfocitul T sensibilizat în contact cu antigenul specific, în cursul proceselor de hipersensibilitate întârziată, are loc o semnificativă creștere a eficacității fagocitare a macrofagelor, a condus la posibilitatea de evidențiere a unor corelații pozitive între starea de hipersensibilitate celulară a unui organism și rezistența sa la infecții cu anumiți germenii. Cel mai elocvent exemplu în acest sens îl constituie infecția tuberculoasă, în care rezistența organismului vaccinat BCG este de regulă proporțională cu intensitatea răspunsului intradermic la tuberculină și deci cu amplitudinea stării de hipersensibilitate întârziată (Păunescu și colab., 1979).

Rezistența la infecție, ca urmare a activării macrofagelor prin *limfokine* eliberate de limfocitele T sensibilizate și repuse în contact cu imunogenul specific, nu poate fi considerată decât în parte un proces imunologic. În acest sens trebuie subliniată lipsa de specificitate a rezistenței: macrofagele activate, provenite de la un organism vaccinat BCG, sînt eficiente fagocitar nu numai față de bacilul tuberculozei, ci și față de alte bacterii facultativ intracelulare (*listerii*, *brucele* etc.), care nu au antigene comune cu micobacteriile (Mackaness, 1969). Latura specific imunologică a procesului apare însă legată de fenomenele anamnestică, și anume: un organism vaccinat BCG cu mult timp în urmă poate pierde atît capacitatea de răspuns la tuberculină, cît și reactivitatea macrofagică intensificată; la un astfel de organism reactivitatea macrofagelor poate fi rapid reamplificată ca urmare a unei revaccinări cu BCG viu sau inactivat prin căldură, în timp ce administrarea de *listerii* sau *brucele*, chiar vii, este lipsită de o astfel de acțiune (Mackaness, 1969).

Întrucît readministrarea de BCG în exemplul amintit are acțiune directă asupra celulelor T de memorie pentru antigene BCG, este evident că are loc un răspuns imun rapid, cu reîmprospătarea populației de limfocite T sensibilizate specific. Aceste celule sensibilizate, la recontactul cu antigenul BCG eliberează noi cantități de factor activator al macrofagelor, care redobîndesc astfel eficiența fagocitară crescută (Păunescu, 1980).

E. Răspunsul imun în bolile infecțioase și parazitoze

Imunitatea antiinfecțioasă, instalată ca urmare a pătrunderii în organism a unui agent patogen, conferă gazdei o protecție specifică împotriva reinfecției cu același microb. Reacțiile de răspuns imun dezvoltate în cadrul

imunității antiinfecțioase includ însă și fenomene nocive, care fac parte din tabloul clinic al bolii respective și care pot altera rezistența organismului la infecție.

Tipurile de răspuns imun în infecții sînt dependente de caracteristicile patogene ale agentului invadant. O bacterie toxigenă, spre exemplu, va induce în mod dominant anticorpi antitoxinici; o bacterie piogenă va declanșa cu precădere formarea de anticorpi aglutinanți și va intensifica procesele de fagocitoză; bacteriile facultativ intracelulare vor provoca și o stare de sensibilizare celulară; o serie de agenți virali vor produce o „anergie” postinfecțioasă; numeroși paraziți vor declanșa și hiper-sensibilitate etc. Sindromul infecțios și evoluția sa reprezintă în fapt suma efectelor rezultate din conflictul gazdă — parazit.

Răspunsul imun antiinfecțios include atât imunitatea dobîndită cît și pe cea înăscută.

Reacțiile nespecifice la infecții cu agenți patogeni cuprind factori constituționali, ca specia, rasa, sexul, ereditatea și vîrsta.

Printre factorii de rezistență nespecifică ai organismului gazdă trebuie subliniate: (a) barierele mecanice (ca tegumentele și mucoasele intacte, umiditatea tractului respirator și ciliile căilor aeriene respiratorii principale); (b) barierele chimice (ca secrețiile mucoase, lizozimul din salivă, lacrimi, secreții nazale, urină, aciditatea sucului gastric etc.); (c) capacitatea bactericidă a serului, datorită unor componente numai parțial identificați (de ex.: sistemul spermină-spermidină care acționează asupra b. tuberculozei, obstinina bactericidă față de b. tific, β -lizinele active față de bacteriile Gram-pozitive, o serie de lipide cu acțiune bactericidă etc.); (d) anumiți factori adjuvanți nespecfici (cum este sistemul properdinic care contribuie la activarea sistemului complement, acesta — la rîndul său — participînd la procesele de liză celulară, conglutinare, imunoaderență, opsonizare, chimiotaxie); (e) o serie de monokine (printre care interferonul, enzime lizosomale), fagocitina Hirseh sau enzimele lizosomale ale polimorfonuclearelor, factorul Fishman (o lipoproteină mitocondrială activă asupra bacteriilor Gram-pozitive) etc.

În ceea ce privește rezistența specifică, se deosebesc cel puțin patru tipuri de procese prin care imunitatea antiinfecțioasă specifică poate deveni eficientă: (a) *imunitatea dobîndită naturală*, care reprezintă rezultanta infecției naturale cu un agent patogen; (b) *imunitatea dobîndită indusă*, care reprezintă rezistența dobîndită după o vaccinare cu microorganisme vii sau omorîte; (c) *imunitatea pasivă naturală*, care se referă la imunitatea fătului sau nou născutului, dobîndită pasiv, de la mamă, prin anticorpi trecuți transplacental, sau obținuți prin ingestia colostrului sau a laptei; (d) *imunitatea pasivă indusă*, care se realizează prin inocularea de ser, celule imunocompetente sau extracte din acestea, provenite de la un donor imunizat.

În cadrul răspunsului imun față de agenți patogeni, se pot deosebi trei categorii importante de procese, după tipul agentului invadant: virus, bacterie sau parazit.

1. Răspunsul imun în infecțiile virale

Procese de răspuns imun în infecțiile virale pot prezenta aspecte variate, determinate atât de caracterele antigenelor virale, cât și de echipamentele celular (macrofage, limfocite T și limfocite B) și umoral (anticorpi, complement, interferon și unele leukine) puse în joc de organismul gazdă. O caracteristică particulară a infecțiilor virale o constituie faptul că acești agenți patogeni se multiplică strict în celulele organismului gazdă, nicio dată extracelular. În felul acesta, cum de regulă metabolismul celulei infectate este deviat pentru sinteza de noi particule virale, celulele infectate viral poartă produsele imunogene ale virionilor nou formați.

Infecția virală este condiționată de adsorbția și fixarea particulei pe membrana celulei gazdă, procese care antrenează o selectivitate particulară : un anumit virus infectează celule de un anumit tip, provenite de la o anumită specie animală. Celulele infectabile trebuie să prezinte receptori pentru virusul infectant ; receptorii celulari au structură glicoproteică și sînt amplasați pe membrana de suprafață a celulei.

După fixarea selectivă, penetrarea virusului în celulă are loc prin *viropexie*, proces similar celui de pinocitoză. Penetrarea poate interesa particula virală integrală (cazul virusului vaccinal) sau numai acidul nucleic viral infectant (RNA, în cazul virusului sarcomului, leucemiei etc.).

Odată pătruns în celulă, virusul deturneză metabolismul celulei gazdă în favoarea sa, impunînd o nouă coordonare genică, aceea a genomului său. Ca urmare : (a) fie că se realizează integrarea informației genetice virale în genomul celulei gazdă (prin hibridare „RNA viral-DNA celular nou format”, după schema Temin-Baltimore) ; (b) fie că se realizează replicarea virusului. În acest ultim caz, sinteza de noi virioni se realizează prin intermediul unor proteine „timpurii”, sintetizate ca urmare a pătrunderii virusului în celulă ; aceste proteine „timpurii” au acțiune inhibitorie asupra metabolismului normal al celulei, deturnîndu-l în vederea sintezei componentelor virale. Ulterior, celula poate declanșa sinteza unor alte proteine, „tardive”, cu rol reglator, care au efect invers : blochează sinteza componentelor virale. Asemenea proteine reglatoare par să funcționeze și în infecțiile virale inaparente, în perioadele de remisiune, cum este cazul herpesului recurent.

Există mai multe căi de invazie virală, care duc la reacția imună loco-regională, prin intermediul ganglionilor limfatici corespunzători. Astfel, mixovirusurile și adenovirusurile afectează căile respiratorii superioare și ganglionii limfatici aferenți ; enterovirusurile interesează foliculii limfatici intestinali, plăcile Payer și ganglionii mezenteriei. Călea cutanată este abordată de numeroase virusuri : vaccinal, herpetic, rujeolos, variolic, varicelic ; iar călea mucoasei conjunctivale de trahom și unele adenovirusuri. Transplacentar pot realiza infecții virusul rubeolic și cel citomegalic (care pot conduce la apariția de anomalii congenitale).

Rolul anticorpilor în răspunsul imun antiviral este eficace numai în cazul anumitor infecții virale (enterovirusuri, arbovirusuri), cu toate că apariția de anticorpi neutralizanți în serul organismelor infectate viral este un proces mult mai general. Protecția prin anticorpi este rezultatul neutralizării particulei virale, care astfel nu se mai poate fixa pe recep-

torii celulare, nemairealizând infecția. Procesul de neutralizare este similar cu cel descris în cazul efectului antibacteriologic al serului antifag, acesta din urmă blocând posibilitatea bacteriofagului de a se fixa pe celula bacteriană sensibilă; în mod asemănător, serurile antitoxice bacteriene, neutralizând toxina, împiedică fixarea acesteia pe receptori celulari sensibili.

Neutralizarea virusului infectant mai poate fi realizată prin acțiunea combinată a anticorpilor și complementului, așa cum s-a demonstrat în cazul virionilor de herpes simplex și ruzelei. În acest proces de neutralizare intervin mai multe mecanisme: (a) formarea de complexe anticorp-virion, care sînt stabilizate prin fixarea complementului; (b) liza învelișului viral; (c) intensificarea fagocitării complexelor de către polimorfonucleare, care — prin oprirea multiplicării virale — forestă de infectare celulele sensibile; (d) citoliza mediată prin complement a celulelor infectate, care prezintă antigenul viral la suprafața membranei.

Complexele anticorp — virus pot fi captate și procesionate de microfage, care nu au capacitatea de a îngloba direct particula virală singură, fiind lipsite de receptori pentru fixarea virusurilor.

Există însă unele situații particulare în care nu numai că anticorpii antivirali nu pot realiza o neutralizare efectivă a virusului respectiv, dar chiar pot duce la reacții nocive: complexe anticorp-virion pot fi recunoscute ca „non-self” de către organism, care produce anticorpi contra acestor complexe (anticorpi antiglobulinici). Acesta este motivul pentru care în mai multe infecții virale se constată apariția „factorului reumatoid” în sângele circulant (v. cap. VII, D1).

Un alt efect nociv al complexelor anticorp — virion a fost observat în limfocoriomeningita virală murină, unde se instalează un sindrom de boală a complexelor imune, cu glomerulonefrită severă (v. cap. VII, D). Un mecanism similar a fost sugerat în cazul poliartritei nodoase asociată cu complexe imune ce conțin antigen Australia (cap. VIII, A) (Allison și Virelizier, 1974). Unele afecțiuni virale, printre care infecțiile adenovirale transmise *in utero* sau la naștere, duc la formarea de complexe imune solubile, care pot inhiba funcția limfocitului T, fără a afecta celula B, procesul avînd ca rezultat persistența infecției în absența manifestărilor clinice (Blanden, 1974).

Un alt mecanism nociv, legat de apariția anticorpilor antivirali, este cel datorat anticorpilor fixatori de complement care, fixîndu-se pe celulele infectate, purtătoare de antigene virale, pot exercita un efect citotoxic, finalizat prin liza celulelor infectate.

Celulele infectate, purtătoare de antigen virale, pot lega și anticorpi nefixatori de complement, situație în care devin ținta celulelor nespecifice „ucigăse” (celule K).

În ceea ce privește rolul anticorpilor IgA secretați la nivelul mucoaselor, s-a constatat că aportul lor în prevenirea implantării virusurilor în mucoasa intestinală și diseminarea lor în țesuturile adiacente, este destul de redus.

În mai multe cazuri de infecție virală, apariția anticorpilor virali poate limita rezistența imună. Acesta este cazul infecțiilor cu mixovirusuri și paramixovirusuri, care realizează numai o scurtă perioadă de expunere la antigen și regenerarea rapidă a celulelor capabile să fixeze virusul,

sustrăgându-l astfel contactului cu celulele imunocompetente inițiatoare ale răspunsului imun. În plus, aceste virusuri, și în mod particular grupul A al mixovirusurilor, manifestă o variație accentuată a antigenelor specifice, ceea ce face ca anticorpii produși față de o variantă să nu mai fie efectivi față de o nouă variantă.

Rolul imunității mediată celular în infecțiile virale este bine precizat în cazul multor infecții virale. Spre exemplu, copii cu agamaglobulinemie, care prezintă infecții bacteriene curențe și fac poliomielită paralizantă, reacționează perfect normal la virusul vaccinal, hepatita virală și pojar. Invers, bolnavii cu imunodeficiență a celulelor T (congenitală sau produsă prin tratament cu azatioprină) fac vaccină sistemică și sînt deosebit de sensibili la herpesul simplex, la pojar și la virusul citomegalic. Ectromelia, sau variola murină, este foarte gravă la șoarecii „nude”³⁶⁾ sau la cei timectomizați la naștere, iar administrarea de celule T singenice la aceste animale poate restaura imunitatea antivirală. Tratamentul cu ser antilinfocitar (și deci distrugerea celulelor T) antrenează la șoarece infecții letale datorită unor virusuri care în mod normal nu dau moarte: herpesul simplex, febra galbenă, coksakie B3, ectromelia (Allison, 1974).

În absența celulelor T, organismul nu reacționează prin acumulare de *macrofage* în țesutul infectat viral. Este evident deci că limfocitul T sensibilizat, pus în prezența antigenului viral specific, liberează factori chimiotactici și activatori pentru macrofage; asemenea limfokine sînt eliberate în cantitate eficientă chiar și atunci cînd limfocitele T sensibilizate constituie numai 4—7% din infiltratul celular.

Limfocitul T cooperează de asemenea cu celula B pentru stimularea acesteia la producerea de anticorpi; deci, ca și în cazul cooperării cu macrofagul, este necesar ca limfocitul T să recunoască antigenele MHC ale partenerului pentru a putea avea loc interacțiunea celulară.

O intervenție similară a specificității antigenelor MHC de suprafață este determinantă și în cazul acțiunii limfocitului T citotoxic: acesta nu poate produce liza celulei infectate decît dacă recunoaște atît antigenele specifice virale purtate de celula infectată cît și specificitățile MHC ale acesteia (v. cap. II, A).

Stimularea limfocitului T sensibilizat fie prin antigenele virale corespunzătoare, fie prin mitogeni nespecfici (PHA, Con A) are ca rezultat producerea de interferon. Această proteină neimunoglobulinică antivirală este secretată simultan și de macrofagele activate prin intermediul limfocitului T.

Interferonul este un factor antiviral nespecific, activ asupra celor mai multe virusuri, așa cum rezultă din faptul că inocularea unui virus inactivat (prin căldură sau radiații u.v.) conduce la apariția rezistenței nu numai față de infecția cu același virus viu, ci și față de infecții cu alte virusuri vii, patogene.

Mecanismul de acțiune al interferonului nu este de tip imun, ci metabolic; interferonul contribuie însă la reglarea imunității.

³⁶⁾ Congenital atlmel.

Sinteza interferonului are loc sub acțiunea RNA viral care stimulează genomul celulei gazdă (cromosomul 5 în cazul speciei umane) să producă un RNA-mesager ce codifică sinteza interferonului. Odată sintetizat, interferonul este eliberat în mediul extracelular unde, dacă întâlnește o celulă cu situs receptor pentru interferon (coordonat de cromosomul 21), este admis intracelular. În noua celulă, interferonul provoacă stimularea aceluiași cromosom 5, care de această dată declanșează sinteza unui RNA-mesager ce controlează producerea unei proteine complementară pentru RNA-viral, cu efect antiviral. Această proteină antivirală nu împiedică pătrunderea în celulă a virusului infectant, dar blochează sinteza de RNA-viral de către celula gazdă, oprind practic sinteza de noi virioni.

Mecanismele imune în infecția virală sînt schematizate în fig. 16.

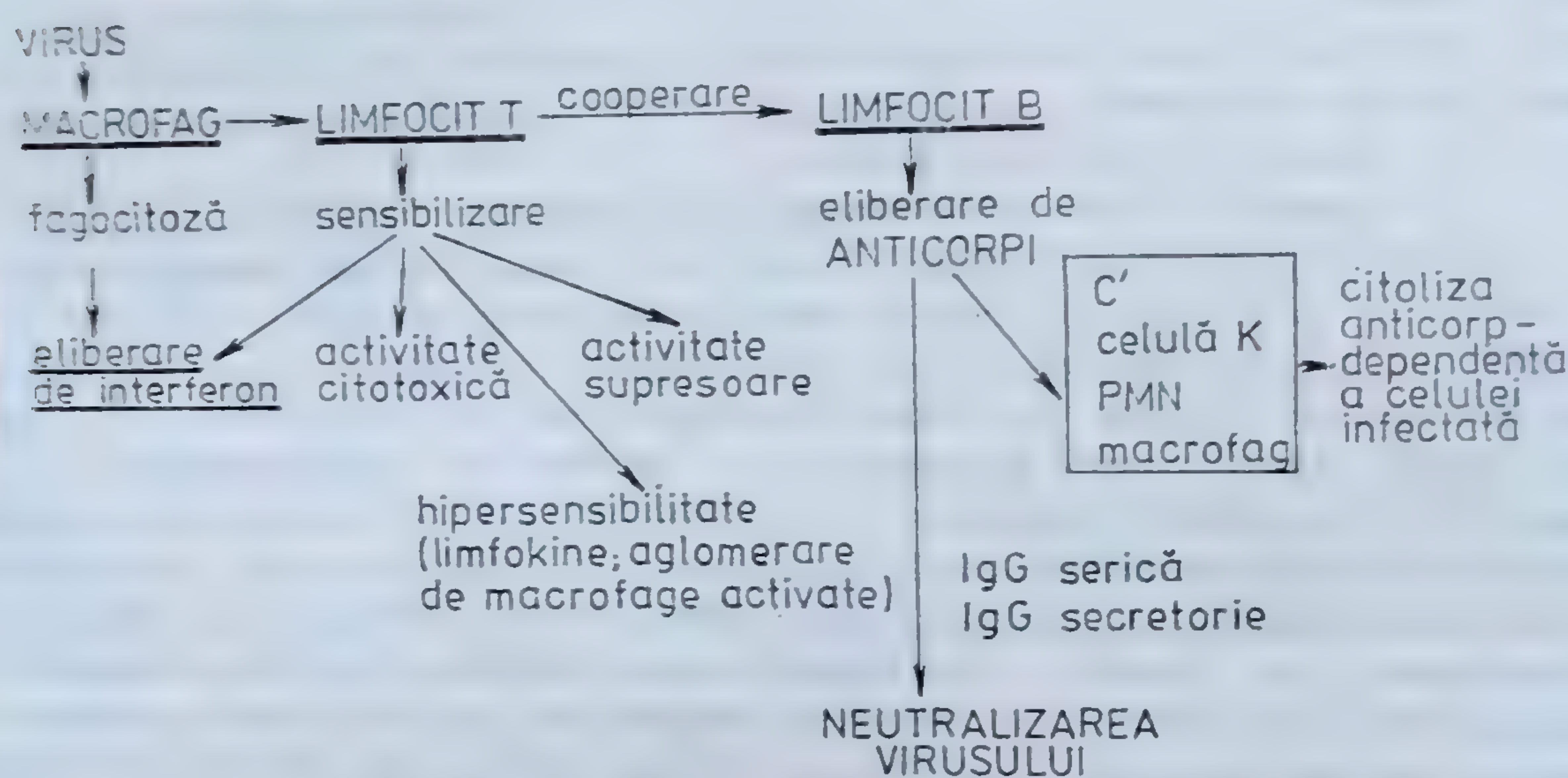


Fig. 16. — Mecanismele imune în infecțiile virale.

Rezumativ, particula virală infectată este preluată de macrofag și prezentată limfocitului T, care: (a) pe de o parte cooperează cu limfocitul B stimulînd producerea de anticorpi, specifici, neutralizanți pentru enterovirusuri și arbovirusuri; (b) pe de altă parte induce imunitate mediată celular, care este efectivă în cazul virusurilor varicelei, a celor herpetice și a multor mixo- și paramixovirusuri. Celula T sensibilizată activează monocitele, împreună cu care secretă interferon, proteina antivirală. Fenomenele de citoliză sînt fie rezultatul acțiunii limfocitului T citotoxic, fie al anticorpilor în colaborare cu sistemul complement, cu fagocitele sau cu celulele „ucigașe” (K) nespecifice, care acționează asupra celulelor țintă învelite în anticorpi antivirali.

2. Răspunsul imun în infecțiile bacteriene

Ca și în cazul infecțiilor virale, pătrunderea unei bacterii în țesuturi declanșează un proces inflamator în care fagocitele — atît micro- cît și macrofagele — preiau materialul infectant și îl degradează, punînd în libertate

antigenele celulei bacteriene. Procesul inflamator rezultat poate realiza localizarea infecției și inițierea proceselor de răspuns imun.

Înglobarea bacteriilor de către fagocite este facilitată de opsonine naturale sau de anticorpi specifici. Unele specii bacteriene — așa-numite „virulente” — secretă un înveliș capsular care împiedică acțiunea opsonizantă și, deci, înglobarea în fagocit a celulei bacteriene. Acesta este cazul pneumococului, bacteriei cărbunoase, bacilului megaterium etc. Anticorpii anticapsulari neutralizează efectul inhibitor al capsulei asupra procesului de opsonizare, ceea ce are drept rezultat înglobarea și fagocitarea respectivelor celule bacteriene.

Alte bacterii posedă caractere metabolice particulare, care le asigură o rezistență la fagocitoză. Unele dintre ele, cum este b. tific, după endocitare în fagocit sînt în continuare capabile să se multiplice, distrugînd în final polimorfonuclearul fagocitant. Un exemplar similar îl constituie bacilul tuberculozei, cel al brucelozei, al listeriozei și alte bacterii facultativ intracelulare, care sînt capabile să se multiplice în macrofage. Anticorpii antitifici permit distrugerea prin fagocitare a b. tific, iar factorul limfocitar de activare a macrofagelor asigură rezistența acestor celule la bacteriile facultativ intracelulare.

Alte produse de metabolism bacterian pot contribui la blocarea proceselor de fagocitoză și/sau la răspîndirea agentului infecțios dincolo de locul de pătrundere. Acesta este cazul, spre exemplu, al *coagulazei*, enzimă caracteristică stafilococului piogen, și care — prin mecanisme similare trombokinazei — induce formarea de fibrină și duce la blocarea fagocitozei. Alți factori metabolici cu acțiune de tip enzimatic permit răspîndirea agentului invadant; astfel: (a) *fibrinolizina*, caracteristică streptococului beta-hemolitic și stafilococului piogen, ca și *streptokinaza* și *streptodornaza*, favorizează invazia bacteriană prin liza cheagurilor locale, protectoare, de fibrină; (b) *hialuronidaza*, enzima care depolimerizează substanța fundamentală din țesutul conjunctiv, contribuie de asemenea la răspîndirea infecției; (c) factorii ce favorizează gangrena gazoasă (genul *Clostridium*) au de asemenea o acțiune enzimatică hidrolazică variată: proteinaze, lecitinaze, collagenaze, amidaze.

Anticorpii specifici realizează neutralizarea activității acestor „factori de invazie” sau/și „de virulență”.

Antigenele bacteriene. În afara factorilor de virulență amintiți, o altă categorie de substanțe imunogene secretate de celula bacteriană sînt exotoxinele.

Exotoxinele bacteriene sînt produse de metabolism ale unor bacterii, care sînt secretate în țesuturi, unde sînt fixate de receptori specifici de pe anumite celule, pentru care sînt toxice (Mesrobeanu și Păunescu, 1968; 1975).

Dintre bacterii, mai multe genuri Gram-pozitive sînt capabile să elaboreze exotoxine: b. difteric, genul *Clostridium*, stafilococii, streptococi etc. (Mesrobeanu și Păunescu, 1968).

Exotoxinele bacteriene sînt imunogene; ele induc formarea de anticorpi neutralizanți și au caractere distincte de cele ale „endotoxinelor”.

Endotoxinele bacteriilor Gram-negative, cunoscute sub numele de „antigene Boivin-Mesrobeanu”, sînt antigene somatice complete comune tuturor acestor bacterii. Ele sînt complexe macromoleculare, formate din

fosfolipide, polizaharide și peptide, fiind localizate în peretele celular al bacteriilor Gram-negative.

Prin metoda originală Boivin-Mesrobeanu, cu acid tricloracetic, de obținere a endotoxinelor, se obțin structuri complete, glucido-lipido-polipeptice. Prin alte metode, s-au extras preparate lipsite de fracțiunea peptidică, așa-numitele *lipopolizaharide*. Acestea păstrează cea mai mare parte a proprietăților biologice ale endotoxinei originale: toxicitatea, specificitatea, pirogenitatea, termostabilitatea.

Specificitatea antigenică a endotoxinelor Boivin-Mesrobeanu este asigurată de haptena polizaharidică. Acest polizaharid are o structură dublă: (a) una de bază, invariabilă, prezentă atât la formele *rough* cât și la cele *smooth* ale bacteriilor; această structură constituie așa-numitul chemotip I și conține un set constant de cinci zaharuri: D-glucozamină, L-glicero-D-manoză, D-galactoză, D-glucoză și 2-ceto-D-dezoxioctonat; (b) a doua structură, prezentă numai la variantele *smooth*, conferă specificitatea de tip a celulei bacteriene și conține: manoză, fucoză, riboză, ramnoză, D-galactozamină și o nouă clasă de zaharuri, 3,6-didezoxihexozele (abecvoză, colitoză, paratoză, tiveloză, ascariloză). La specificitatea de tip nu contribuie numai zaharul terminal, ci oligozaharidele terminale în întregime. Partea variabilă a polizaharidului prezintă structuri oligozaharidice repetitive (v. tabelul nr. 3), ceea ce îi conferă moleculei calitatea de antigen timus-independent și policlonal.

Endotoxinele Boivin-Mesrobeanu sunt imunogene și adjuvante, dau hipersensibilitate de tip Arthus și reacții Sanarelli-Schwartzman, sunt mitogene pentru limfocitul B (ca antigene timus-independente), sunt pirogeni și manifestă toxicitate letală pentru șoarece, dau necroză renală și resorbția măduvei osoase, stimulează sistemul reticulo-histiocitar și imunitatea nespecifică, se fixează pe membrana eucariotă și manifestă activitate anticomplementară.

Capacitatea imunogenă a endotoxinelor este legată în principal de fracțiunea peptidică, așa cum rezultă din faptul că lipopolizaharidul corespunzător (lipsit de peptid) este de 10—200 ori mai puțin imunogen decât endotoxina completă.

Capacitatea adjuvantă a endotoxinei trebuie corelată cu prezența lipidului A, fracțiune fosfolipidică greu hidrolizabilă și puternic legată de componenta polizaharidică.

Termostabilitatea moleculei de endotoxină este de asemenea corelabilă cu fracțiunea lipopolizaharidică, așa cum rezultă din faptul că fracțiunea lipopeptidică a endotoxinei de la bacilul Shiga (cunoscută și sub numele de „neurotoxina Mesrobeanu”) este termolabilă.

Acizii lipoteichoici constituie endotoxinele bacteriilor Gram-pozitive. Ei sunt complexe lipidice ale acizilor teichoici³⁷. Acizii lipoteichoici se găsesc practic la toate bacteriile Gram-pozitive și prezența lor nu este influențată de compoziția mediului de cultură. Structura lor este de polimeri de glicerofosfat, legați covalent cu glicolipido (ca la genul *Lactobacillus*) sau cu un fosfatidil-glicolipid (ca la *Streptococcus faecalis*). Moleculele rezultate sunt amfipatice (prezintă regiuni atât polare, cât și hidro-

³⁷) Acizii teichoici sunt polimeri de ribitol-glicezil sau de glicerofosfat, care poartă reziduuri esterice de D-alanină; ei sunt legați covalent de peptidoglicanul din peretele celular bacterian.

fobe), ceea ce explică o serie de parametri fizici și biologici : localizarea lor în celulă, mobilitatea accentuată și rolul lor patogen.

Acizii lipoteichoici sunt componenți ai membranei citoplasmatică, însă partea lipidică a moleculei lor penetrează dublul strat fosfolipidic al membranei celulare și ajunge până la suprafața celulei. În anumite condiții, cum sunt cele din cursul diviziunii celulare și al lizei celulare, bacteriile Gram-pozitive pot elibera în mediul ambiant acizi lipoteichoici.

Aceste substanțe sunt imunogeni activi : pot stimula producerea de anticorpi IgM și IgG. În cazul acidului lipoteichoic izolat din *Str. pyogenes* s-a descris un efect imunosupresor pe care îl exercită asupra răspunsului anticorpilic al șoarecelui față de eritrocitele de oaie.

Ca și endotoxinele bacteriilor Gram-negative, acizii lipoteichoici nu sunt numai imunogeni, dar pot produce reacții de tip Schwartzmann, necroză renală, hipersensibilitate mediată prin anticorpi, resorbția măduvei osoase, stimularea sistemului reticulo-histiocitar și a rezistenței nespecifice, se fixează pe membrana eucariotă și au activitate anticomplementară. Spre deosebire de lipopolizaharide, acizii lipoteichoici nu sunt însă pirogeni nu manifestă toxicitate letală pentru șoarece și nu sunt mitogeni direcți pentru celula B.

Mecanismele imune în infecțiile bacteriene prezintă unele caracteristici particulare, în funcție de proprietățile specifice ale agentului infecțios. Astfel, spre exemplu, bacteriile piogene, al căror conflict cu organismul gazdă este dominant de tip inflamator, rămân de obicei cantonate la locul de pătrundere, unde se dezvoltă un factor infecțios localizat, generat de intervenția fagocitelor. Procesele septicemice, în aceste condiții, sunt de obicei limitate ca urmare a producerii de anticorpi specifici opsonizanți, aglutinanți, bacteriolitici și neutralizanți pentru diferitele antigene bacteriene eliberate. Complexele antigen-anticorp formate sunt de obicei degradate de polimorfonucleare. În infecțiile trenante de acest tip se instalează și o stare de hipersensibilitate mediată prin anticorpi, în care procese de tip anafilactic, liberatoare de mediatorii histaminici, sunt intricate cu fenomene de tip Arthus, inițiate de complexe antigen-anticorp precipitante.

Alte bacterii (b. difteric, streptococi, clostridiile) sunt de asemenea localizate la poarta de pătrundere, unde însă nu dezvoltă un focar inflamator tipic piogen, ci acționează asupra întregului organism prin eliberarea de toxine. În aceste cazuri, producerea de anticorpi neutralizanți față de exotoxinele respective poate rezolva conflictul gazdă-parazit în favoarea macroorganismului. Imunitatea mediată celular nu deține un rol important în infecțiile toxigene.

În infecțiile cu bacterii Gram-negative, antigenul endotoxină este limus-independent și poate stimula direct limfocitele B, transformându-le în celule producătoare de anticorpi. În aceste condiții, titrul anticorpilor circulanți crește repede. Enterobacteriaceele sunt însă adesea ciliate și, în consecință, devine necesară și dezvoltarea de anticorpi anti-flagelari (antigene VI). În asemenea infecții există și o imunitate mediată celular care contribuie la instalarea rezistenței (Păunescu, 1980).

Imunitatea mediată celular se dezvoltă în mod predominant în infecțiile cu bacterii facultativ intracelulare (b. tuberculozei, b. brucele-

zei, *Listeria*, tularemia etc.), în care cazuri rezistența este efectivă prin intermediul macrofagelor stimulate prin mecanisme de hipersensibilitate întârziată (v. cap. III, D).

Rezistența bacteriană mediată celular se traduce printr-o recrutare preferențială de macrofage la locul infecției și prin liberarea de mediatori solubili de către limfocitul T imun, ca răspuns la sensibilizarea specifică după contactul cu antigenul. În contact cu limfokinele, macrofagul suferă o activare, care se manifestă printr-o capacitate bactericidă crescută față de toate bacteriile cu localizare intramacrofagică. Acțiunea bactericidă a macrofagelor activate este însă numai parțial nespecifică, așa cum rezultă din faptul că activitatea bactericidă este mai eficientă față de bacteria care a provocat sensibilizarea, iar reinducerea rezistenței imune mediată celular nu poate fi realizată decât cu bacteria care a declanșat prima sensibilizare (Mackaness, 1969).

Activarea macrofagelor prin celule T specifice de specie coincide și cu o creștere a răspunsului umoral specific, iar anticorpii specifici amplifică activitatea fagocitară îndreptată împotriva anumitor bacterii (*salmonelle*, *brucele* etc.).

Răspunsurile imune ce sînt inițiate ca urmare a pătrunderii unor bacterii într-un organism viu duc de obicei la distrugerea agentului patogen, rezolvînd infecția și realizînd o stare de rezistență dobîndită, specifică față de bacteria invadantă. În unele cazuri, însă, reacțiile de răspuns imun nu sînt limitate la acțiuni în favoarea organismului gazdă, ci ele pot declanșa manifestări patologice tardive, care pot continua să evolueze și după eliminarea infecției. Acesta este cazul proceselor denumite în sens larg ca „alergii” și care cuprind reacții anafilactice, manifestări de tipul bolii serului, reacții Arthus, reacții de hipersensibilitate tardivă și sindroame autoimune.

3. Răspunsul imun în parazitoze

Imunitatea în parazitoze ridică probleme foarte variate. Protozoarele și metazoarele ce parazitează organisme superioare prezintă în general cicluri complexe de evoluție, în fiecare fază dezvoltîndu-se organe și organe individualizate, cu structuri și potențiale antigenice diferite. Între parazit și organismul gazdă au loc de obicei schimburi metabolice numeroase, ceea ce complică încă mai mult procesele de răspuns imun.

În multe cazuri se observă, în parazitoze, o stare de toleranță imunologică din partea gazdei, la care contribuie în primul rînd: (a) aportul masiv de antigene din partea parazitului (rezultat din schimburile metabolice continue și din ciclurile evolutive complexe); acest aport masiv de antigene duce rapid la toleranță imună prin doze mari de antigen (v. cap. III, II); (b) localizarea deosebită a unor paraziti în organism (intestinal, ca în cazul ascarizilor, teniilor etc.; intracelular, ca în cazul plasmodiilor, unde celula gazdă nu prezintă la suprafață antigene specifice parazitului); multe asemenea localizări feresc parazitul de contactul direct cu efectorii imuni. În asemenea condiții devine explicabilă absența oricărui răspuns imun în unele parazitoze, cum sînt infestările cu *trypanozome* africane (*Trypanosoma gambiense* sau *rhodense*) ori americane

(*Trypanosoma cruzi*), cum este cazul în meningoencefalita amebiană, în leishmaniozele viscerale, în amebiază, în unele boli nematodice (ankilostomiaza) etc.

Într-o serie de alte infestări parazitare are loc dezvoltarea unor răspunsuri imune, fie prin anticorpi, fie mediate celular.

După eficiența lor, aceste tipuri de imunitate pot fi grupate în: imunitate *esterilizantă* și imunitate *sterilizantă*. În ambele categorii, imunitatea dezvoltată este specifică de specie și chiar, uneori, specifică de stadiu (de ex.: malarie, tripanozomioze). Aceasta denotă că, în diferite stadii de dezvoltare a parazitului pot interveni mecanisme imune variate.

Imunitatea esterilizantă, evidentă în mai multe infestări parazitare, corespunde unui răspuns imun ce nu poate realiza eliminarea agentului parazitar din organism. În asemenea cazuri, organismul gazdă prezintă însă o stare de rezistență particulară (*premunție*) prin care este refractar la o altă reinfestare cu același parazit și, de asemenea, exercită un control cantitativ asupra amplitudinii dezvoltării parazitului cu care este infestat. Un astfel de răspuns imun este caracteristic pentru cele mai multe infestări helmintice și a fost descris și în schizostomioze. Fenomenul de „*premunție*” a fost observat prima oară la protozoare: malarie umană și simiană, babezioze, toxoplasmoze etc.

Imunitatea sterilizantă este singura care asigură o reală rezistență a organismului gazdă, fiind însoțită de eliminarea parazitului și de o prelungită rezistență la reinfecția omoloagă. Acest tip de imunitate a fost descris în leishmaniozele umane cutanate, în tripanozomioza rozătoarelor și în dictiocauloza pulmonară a bovidelor.

Aspectele diverse ale răspunsului imun în parazitoze sînt rezultatul a trei factori principali: antigenicitatea parazitului, natura mecanismelor efectoare și posibilitatea ca parazitul să-și modifice structura.

Exemplele în acest sens sînt numeroase și printre ele pot fi citate următoarele:

a) În *paludism* au fost puși în evidență anticorpi specifici în perioada cînd sporozoiții se transformă în schizonti extraeritrocitari la nivelul ficatului, etapă urmată de ruperea schizontilor și eliberarea merozoizilor în circulația periferică. Acest moment coincide cu apariția de forme parazitare extracelularizate și astfel accesibile receptorilor imunologici. Totodată, în acest stadiu de dezvoltare a parazitului, membrana celulei eritrocitare gazdă prezentînd o permeabilizare importantă, este posibil ca și anticorpii (de tip IgG) să vină în contact cu parazitul. Nu este cunoscut rolul imunității mediate celular în malarie, dar s-a constatat experimental că, în absența limfocitelor T (tinectomie la naștere sau administrare de ser imun anti-theta), are loc o creștere semnificativă a mortalității printre animalele infestate cu *Plasmodium berghei*.

b) În *tripanozomioză*, parazitemia este controlată prin anticorpi citolitici fixatori de complement. În această boală, însă, parazitul își poate modifica structura antigenică de suprafață de la o generație la alta, astfel că rezistența imună devine ineficientă (rămîne funcțională numai rezistența nespecifică, prin factori naturali).

c) În *schizostomioză* parazitul poate persista îndelung în organismul infestat. Maturarea schizostomiilor este blocată de anticorpi specifici,

dar — prin maturare — formele adulte pot dobîndi la suprafață determinanți antigenici similari cu ai altor celule ale gazdei, care astfel nu-i mai poate identifica drept „non-self”.

d) În *leishmanioză*, anticorpii produși sînt fixatori de complement și, la rîndul lor, prin fragmentul Fc se pot fixa pe macrofage, iar prin situsurile de combinare pot recunoaște și lega parazitul, provocînd citoliza acestuia.

e) În *toxoplasmoză*, studiile întreprinse la șoarece au evidențiat apariția de anticorpi specifici, care pot limita infecția. De asemenea, s-a demonstrat o acțiune litică a macrofagelor activate față de parazit.

f) În *helmințiază*, inducerea răspunsului imun sau sensibilitatea agentului infestant la un astfel de proces variază considerabil în cursul de viață al parazitului. De obicei procesele imune sînt alterate într-un stadiu particular al dezvoltării, care definește imunitatea specifică de stadiu. În cele mai multe cazuri, forma adultă a helmintului reprezintă stimulul major pentru răspunsul imun. Odată imunitatea instalată, ea se manifestă împotriva tuturor formelor invadante. Concomitent, însă, o anumită categorie de metaboliți eliberați de parazit constituie antigene de tip „reaginic” pentru organismul gazdă, care dezvoltă anticorpi specifici IgE. Se pot declanșa astfel fenomene anafilactice cu diverse grade de intensitate, pe seama eozinofilelor sensibilizate cu anticorpii specifici.

Răspunsul imun în parazitoze apare deci complex și mult diversificat, prin procese variate și adeseori subtile. O expunere detaliată a acestor diverse forme de răspuns imun este deci dificilă, în special datorită imposibilității de sistematizare și a cunoștințelor încă insuficiente în acest domeniu.

Bolile infecțioase de origine virală sau bacteriană, și în mai mică măsură parazitozele, dezvoltă răspunsuri imune care în general sînt favorabile gazdei, asigurîndu-i rezistența specifică la o nouă infecție cu același germen. O protecție specifică similară poate fi obținută prin imunizare activă sau pasivă, realizată cu vaccinuri, respectiv cu seruri imune specifice. Aceste acțiuni *imunoprofilactice* sau *imunoterapice* sînt practicate astăzi pe scară largă, în acțiuni de masă, folosind produse biologice corespunzătoare (anticorpi purificați pentru seroterapie; vaccinuri vii sau omorîte, purificate și adsorbite pe adjuvanți, mono- sau polivalente etc.). Imunoprofilaxia prin vaccinuri adecvate a permis eradicarea multor boli infecto-contagioase, care în trecut au provocat epidemii masive, ce au decimat populații întregi din variate zone ale globului.

F. Răspunsul imun în transplantare

*Transplantarea*³⁸⁾ de celule, țesuturi sau organe de la un individ la altul este limitată de tipul de antigene de histocompatibilitate pe care le

³⁸⁾ Termenul de „transplantare” este adesea rezervat pentru grefele de organe, care implică anastomoze vasculare. Pentru celule și țesuturi transplantate se utilizează de obicei termenul de „greasă”.

poartă grefonul și primitorul de grefă. Când donatorul și receptorul nu sînt identici genetic (v. cap. I, E), are loc respingerea (rejecția) grefei pe cale imunologică. Răspunsul imun în aceste cazuri implică atît participarea limfocitelor T (reacții citotoxice și de proliferare în culturi limfocitare amestecate), cît și procese mediate prin anticorpi.

În funcție de asemănările dintre caracterele de histocompatibilitate ale donatorului și primitorului de grefă, se pot defini patru categorii importante de grefe:

a) *autogrefe*, situație rezultată în cazurile cînd grefa se practică la același individ care donează grefonul;

b) *grefă singenică*, în care caz donatorul și primitorul sînt gemeni homozigoți, deci identici genetic (termenul sinonim de „izogrefă” nu mai este recomandat);

c) *alogrefă* (grefă alogenică), în care caz donatorul și primitorul nu sînt identici genetic, dar aparțin aceleiași specii (termenul sinonim de „homogrefă” nu mai este recomandat);

d) *xenogrefă* (grefă xenogenică) în care caz donatorul și primitorul aparțin unor specii diferite (termenul sinonim de „heterogrefă” nu mai este recomandat).

Procese de răspuns imun în transplantare prezintă unele aspecte moriologice particulare, care reprezintă expresia fenomenelor imunologice ce conduc la respingerea grefei.

În primele 2—3 zile de la transplantare (grefă alogenică de piele), se poate observa vascularizarea normală a țesutului. Din zilele 4—5, însă, alogrefa (de piele sau de organ) începe să se infiltreze cu celule mononucleare, care includ celule limfoide transformate blastice, a căror citoplasmă este burată de poliribosomi. Infiltratul mononuclear este situat în special în ariile perivascularare. Cam în ziua a șaptea, alogrefa de piele se subțiază și încep fenomene de necroză; în mod corespunzător, organul grefat prezintă anomalii funcționale și modificări histologice importante. În 3—4 zile urmează respingerea grefei.

Dacă diferențele de histocompatibilitate între donator și primitor sînt mici, procesele menționate sînt mult mai lente, putînd dura cîteva luni; se apreciază fenomenul ca un proces de *rejecție cronică*. O prelungire similară în timp se poate observa și ca urmare a utilizării tratamentului imunosupresiv, în care cazuri adesea complicația cea mai importantă devine infecția supraadăugată.

Dacă la cîteva săptămîni sau luni de la rejecția unei grefe se practică o nouă transplantare, a doua respingere („*rejecție secundară*”) are loc în mod accelerat sau chiar hiperacut. Trebuie desigur amintit că fenomenul de rejecție accelerată are loc numai atunci cînd și cea de-a doua grefă provine de la același donator, sau de la un donator care are antigene de histocompatibilitate identice sau foarte asemănătoare cu ale primului. Rejecția secundară se manifestă rapid după instalarea vascularizării la nivelul grefonului. Dacă vascularizarea nu se dezvoltă (asa-numitele „grefe albe”), atunci rejecția secundară are loc dominant prin imunitatea mediată prin anticorpi (cazul xenogrefelor).

În ganglionii limfatice regionali ai zonei de grefare se observă o serie de transformări: creșterea dimensiunilor, lărgirea ariilor paracorticale,

aparitia de limfoblaști numeroși încă la 2—3 zile de la grefare. Numeroși limfoblaști apar apoi și în canalele limfatice și circulația sanguină.

În cadrul răspunsului imun de transplantare, un rol particular revine limfocitelor T, care declanșează procesele de imunitate mediată celular. Prima reacție imunitară ce apare este citoliza celulelor grefei prin intermediul limfocitelor T citotoxice, prezente în sângele și ganglionii limfatici regionali încă din ziua a patra de la grefare. Această limfocitotoxicitate este specific îndreptată contra țesuturilor donatorului de grefă și ea crește în intensitate până în momentul eliminării grefei.

Procesele de limfocitotoxicitate se dezvoltă pe un fond de hipersensibilitate întârziată, demonstrabilă și prin faptul că migrarea leucocitelor primitorului este oprită în prezența celulelor (sau extractelor celulare) de la donator. De asemenea, numeroase limfocite circulante prelevate de la primitor au capacitatea de a se multiplica în prezența limfocitelor de la donator (în prealabil tratate cu mitomicină sau iradiate pentru a nu se mai divide); fenomenul este echivalent cu o reacție accelerată de culturi limfocitare mixte (MLC)³⁹⁾.

După circa 10 zile de la grefare, în ser se pot pune în evidență anticorpi specifici antigrefon, având caractere biologice diferențiate: *anticorpi citotoxici*, care induc liza celulelor donatorului în prezența complementului; *anticorpi aglutinanți* pentru leucocitele și hematiile donatorului; *anticorpi blocanți* activi asupra efectelor de limfocitotoxicitate, de inhibiție a migrării leucocitare, de stimulare a reacțiilor din culturi limfocitare mixte. Spre deosebire de anticorpii citotoxici, care apar imediat înaintea respingerii grefei, anticorpii blocați pot fi puși în evidență și în cazul grefelor bine tolerate. Un alt tip de anticorpi, așa-numiții *anticorpi limfocito-dependenți*, aparținând clasei IgG, se fixează pe celulele donatorului și le sensibilizează față de celulele K (v. mai departe).

Mecanismele imune mediate celular care au o participare dominantă în imunitatea de transplantare sînt: răspunsul proliferativ al celulei T la antigenele de histocompatibilitate și citoliza imună mediată celular. Aceste fenomene au putut fi reproduse și *in vitro*, în culturi limfocitare în amestec și în teste de limfocitotoxicitate.

Culturile limfocitare în amestec (MLC) realizează prin cultivarea împreună a limfocitelor provenite de la două organisme genetice diferite; ca urmare a recunoașterii celulelor străine ca „non-self”, limfocitele manifestă transformare blastică și proliferare, procese care pot fi estimate cantitativ prin numărarea blastilor sau, mai precis, prin măsurarea timidinei radiomarcată încorporată în DNA în cursul proliferării (Păunescu, 1975).

Răspunsul proliferativ poate fi bidirecțional (ambele tipuri de limfocite reacționează) sau unidirecțional (dacă se realizează inactivarea uneia din cele două suspensii limfocitare, de ex. prin pretratare cu mitomicină sau iradiere).

MLC sînt în esență reacții primare. Sensibilizarea prealabilă a organismului donator cu celule limfoide de la receptor (Păunescu și colab., 1978) produce o modificare trecătoare a reacției, constînd dintr-o cinetică accelerată și o amplificare a răspunsului proliferativ în MLC.

În reacțiile de tip MLC, celulele care răspund sînt limfocite T, așa cum rezultă din faptul că prezența serului imun antitheta oprește dez-

³⁹⁾ MLC—prescurtare de la engl. *mixed lymphocyte culture*.

voltarea reacției; de asemenea, leucocitele provenite de la organism atimice (aplazie congenitală, timectomie neonatală etc.) nu răspund în MLC.

Prezența macrofagelor este indispensabilă pentru inițierea răspunsului în MLC (Păunescu, 1975).

Unele proliferări ale limfocitelor B observate în MLC (cu ajutorul, markerilor cromosomali) sînt considerate rezultat al unei *recrutări* secundare ca urmare a eliberării de *factori blastogeni* (mitogeni) de către limfocitul T stimulat.

Limfocitele B participă direct la reacțiile imune de tip MLC în calitate de celule stimulatorie ale limfocitelor T ce răspund proliferativ. Funcție stimulatorie pot îndeplini limfocitele T alogene sau alte celule eterogene (monocite, fibroblaști, celule epiteliale etc.). Cei mai puternici stimulatori rămîn însă limfocitele B alogene. Pentru a realiza stimularea, este necesar ca celula stimulatorie să fie vie (chiar dacă nu mai este capabilă de multiplicare); celulele moarte sau extractele celulare nu stimulează MLC. Antigenele MHC de pe suprafața limfocitului B, care sînt capabile să stimuleze MLC, sînt așa-numitele *antigene DL* (definite limfocitar) și ele trebuie distinse de *antigenele DS* (definite serologic), care inițiază producerea de anticorpi anti-MHC (v. cap. I, E).

Răspunsul imun în MLC nu este limitat la proliferarea limfocitelor T stimulate, ci implică de asemenea producerea de limfokine (dintre care factorul de inhibiție a migrării macrofagelor și/sau leucocitelor, a fost bine studiat). În cursul reacțiilor de tip MLC se diferențiază și limfocite T citotoxice, care recunosc antigenele DS și sînt capabile să provoace citoliza celulelor donatorului.

Testele de limfocitotoxicitate folosesc de obicei măsurarea liberării $^{51}\text{CrO}_4\text{Na}_2$ de către celula-țintă în prealabil marcată și apoi pusă în prezența celulei citotoxice (complementul fiind absent în sistemul de reacție).

Citoliza imună mediată prin celule și independentă de complement poate fi provocată de 3 tipuri de celule:

a) *Limfocitul T citotoxic*. Originea timică a acestei celule rezultă din numeroase observații care au revelat că: (1) timectomia neonatală previne atît rejecția grefelor cît și apariția de limfocite citotoxice; (2) administrarea de ser imun anti-theta împiedică de asemenea atît eliminarea grefelor cît și dezvoltarea de limfocite citotoxice pentru celulele donatorului de grefă; (3) eliminarea limfocitelor B (trecere prin coloană de bile învelite cu anticorpi anti-Ig) și/sau a macrofagelor (trecere pe fibre aderente) dintr-o suspensie de limfocite mărește proporția de limfocite citotoxice; (4) maturarea limfocitelor citotoxice este strict dependentă de timus.

Limfocitele T citotoxice apar *in vitro* în culturi de limfocite mixte și *in vivo* după inoculare de celule alogene sau după grefarea de țesuturi (organe) alogene ori tumorale. Apariția lor poate fi pusă în evidență la 6 zile după efectuarea unei grefe de piele sau de tumoră, iar numărul maxim al acestor celule poate fi decelat în intervalul de la 9 la 16 zile de la grefare. În cazul unui răspuns secundar la grefă, numărul maxim de celule T citotoxice apare foarte timpuriu (la 6 zile și chiar mai devreme). Activitatea celulelor T citolitice nu este influențată de prezența (sau absența) macrofagelor, limfocitelor B sau a altor celule.

Răspunsul imun în transplantare

Mecanismele citotoxicității prin celule T implică trei etape: contactul dintre celula efectoră și celula-țintă, desfășurarea activității citotoxice, moartea celulei-țintă. Realizarea contactului dintre celula efectoră și celula-țintă este rezultatul unor interacțiuni specifice imune, între receptori pentru antigen ai celulei T citotoxice și structurile complementare ale determinantilor antigenici de pe suprafața celulei-țintă. Legarea celor două celule prin receptori și determinanții antigenici respectivi nu este suficientă pentru a declanșa activitatea citolitică; în acest scop mai este necesar ca limfocitul T citotoxic să recunoască structurile MHC ale celulei-țintă, adică celula efectoră și celula-țintă trebuie să aibă determinanți aloantigenici comuni. În cazul în care celula efectoră a recunoscut atât structura antigenică cât și antigenele MHC ale celulei-țintă, limfocitul T citotoxic începe să manifeste o serie de modificări metabolice, care implică o creștere a nivelului cGMP și o scădere a cAMP. Activările metabolice conduc în final și la secreția de substanțe citotoxice, așa cum rezultă din faptul că supernatantul unei culturi de celule citotoxice conține *limfotoxine* (mediatori ai citolizei anumitor celule-țintă). După secreția de substanțe citotoxice, limfocitul T efector se desprinde de celula-țintă și poate trece să-și exercite activitatea citotoxică asupra altei celule-țintă, așa cum au dovedit studiile microcinematografice. Moartea celulei-țintă are loc ca urmare a unor modificări celulare încă insuficient elucidată.

b) *Celula K* (diferit de *limfocit natural ucigaș*) aparține unei populații de celule mononucleate, are aspect de limfocit mic, dar nu prezintă niciuna din caracteristicile limfocitelor T sau B. Celulele K (de la engl. „killer” — ucigaș) este capabilă să distrugă celule — învelite în anticorpi, procesul avînd loc în absența sistemului complement. Fenomenul este denumit „citotoxicitate anticorp-dependentă mediată prin celule” (Cerottini și Brunner, 1977) și a fost observat în imunitatea de transplantare și în cea tumorală. Procesul pare să aibă loc fără o stimulare (sensibilizare) prealabilă a celulei K, cu singura condiție ca celula-țintă să aibă fixat la suprafață un număr (foarte redus) de anticorpi specifici, din clasa IgG⁴⁰). Reacția este inhibată de prezența agregatelor de IgG sau a complexelor imune. Anticorpii dependenți de celula K nu sînt citofili, așa cum rezultă din faptul că citotoxicitatea are loc cînd anticorpii sînt incubati în prealabil cu celula-țintă și nu are loc dacă anticorpii sînt preincubati cu celula K.

Citoliza mediată prin celule K nu este modificată de timectomie sau aplazie timică, nici de agammaglobulinemie sau de tratamentul cu ser anti-theta ori anti-Ig, și nici de trecerea peste o rețea de nylon. Aceste date permit să se considere că celula K nu este nici limfocit T, nici B și nici macrofag. Ca și monocitele și limfocitele B, celulele K au însă receptori pentru fragmentul Fc de IgG. Este însă necesar ca anticorpul IgG să se fixeze inițial pe determinanții antigenici ai celulei-țintă; numai după aceea celula K se poate lega de fragmentele Fc (v. mai înainte). Reacția are loc la 37°C și se realizează rapid, în circa o oră putîndu-se constata liza celulei-țintă.

c) *Macrofagul activat* de limfocitul T, prin intermediul unui factor de „înarmare” a macrofagului, devine capabil să lizeze celule-țintă învelite în anticorpi specifici. Macrofagul posedă receptori pentru fragmentul

⁴⁰) Producerea acestor anticorpi este mediată de celula T ajutătoare, de unde rezultă că exprimarea funcției celulei K este într-un anumit sens dependentă de limfocitul T.

Fe al anticorpilor din clasa IgG și, după „înarmare” prin factorul liberat de limfocitul T sensibilizat (v. cap. II, A), poate acționa citotoxic similar cu celula K. Factorul de „înarmare” care activează macrofagul nu este antigen-specific, astfel că acțiunea citotoxică a macrofagului este ea însăși nespecifică, la fel ca în cazul citolizei anticorp-dependentă mediată de celulele K.

Activitatea citotoxică anticorp-dependentă a macrofagelor și celulelor K apare de reală semnificație în procesele de eliminare a celulelor transplantate sau a celulelor tumorale, față de care adeseori organismul gazdă produce cantități foarte mici de anticorpi, insuficiente pentru citoliza complement-dependentă mediată prin anticorpi (Păunescu, 1980).

Mecanismele imune implicate în respingerea grefei sînt în principal mediate prin limfocite T. Acest lucru este foarte bine evidențiat în respingerea primară a alogrefelor, în care caz limfocitul T citotoxic se diferențiază și devine efector înainte de apariția anticorpilor. În același sens argumentează și reacțiile MLC, care constituie o simulare *in vitro* a condițiilor de grefă primară.

Imunitatea de transplantare poate fi transferată la organisme normale prin intermediul limfocitelor T, în timp ce serul nu realizează transferul acestui tip de imunitate. De asemenea, dacă se transferă limfocite sensibilizate la un organism ce poartă aloantigenele sensibilizante, la locul de administrare apare o reacție inflamatorie analogă cu reacția de hipersensibilitate întârziată. O astfel de reacție nu apare dacă se transferă ser de la organismul sensibilizat, ceea ce constituie o dovadă în plus că limfocitul este responsabil de procesele imune ce au loc în respingerea primară de grefă.

Procesele imune sînt însă net mai complexe în cazul respingerilor hiperacute de grefă, observabile la organisme preimunizate, ca și în cazul respingerilor cronice, observabile la organisme supuse tratamentului imunosupresor sau prezentînd diferențe mici de histocompatibilitate față de grefon. În ambele aceste situații rolul anticorpilor devine important.

Anticorpii funcționali în imunitatea de transplantare sînt de diferite tipuri: (1) anticorpii IgG participă la citoliza mediată prin celule K și/sau macrofage; (2) anticorpii citotoxici fixatori de complement realizează forma hiperacută a respingerii de grefă; (3) în respingerile cronice ce au loc sub imunosupresie se pot evidenția depozite de Ig în grefă, ceea ce sugerează contribuția anticorpilor și a complexelor imune precipitante; (4) anticorpii blocanți sau facilitanți, vizibili la organisme tolerante, și care — în anumite condiții — mai ales în respingerea cronică, inhibă respingerea grefei; (5) anticorpi anti-Ia, care dețin rol în facilitare.

În privința antigenelor de transplantare (v. cap. I, E), care sînt de tip DS (definite serologic) sau DL (definite limfocitar), trebuie subliniat că — imediat după grefare — ele pot pătrunde în organismul gazdă prin intermediul unei vene, a unui vas limfatic etc. Invers, un număr de limfocite T recirculante și un număr mai redus de limfocite B circulante din organismul gazdă se acumulează rapid la nivelul țesutului grefat, unde vin în contact și recunosc (prin receptori specifici) antigenele DS și DL.

Linfocitele ce recunosc antigenele DL se transformă și proliferază, iar limfocitele stimulate de antigenele DS se diferențiază în celule T citotoxice. Celulele T ajutătoare, care cooperează cu alte celule T pentru a induce diferențierea celulelor T citotoxice, pot coopera și cu limfocite B, care recunosc antigenele DS și care, prin activare, se diferențiază în celule producătoare de anticorpi de transplantare.

Linfocitele astfel activate și diferențiate rămân în majoritate la nivelul țesutului greșat, de-a lungul vaselor nou formate, producând o infiltrare mononucleară masivă. Alte limfocite sensibilizate, printre care și celulele de memorie imunologică, revin în organismul gazdă, populind ganglionii sateliți și/sau trecând în circulație.

Linfocitele T din zona infiltrată, împreună cu anticorpii produși (într-o fază mai avansată în ganglionii limfatici regionali) și cu celulele K și macrofagele, dezvoltă acțiuni citotoxice pentru celulele greșei și realizează în final respingerea acestora. Mecanismele de detaliu privind distrugerea țesutului greșat sînt în mare măsură încă neprecizate.

Reacția greșei contra gazdă reprezintă suma proceselor imune pe care țesutul greșat le dezvoltă împotriva organismului gazdă. În condiții obișnuite, aceste reacții, deși există, sînt însă estompate de amploarea răspunsului imun dezvoltat de organismul primitiv. În cazul însă în care organismul gazdă este imunoincompetent (ca urmare a iradierii, tratamentului imunosupresor sau prin imunodeficiență patologică ori de ordin fiziologic, la noul născut), reacțiile greșei contra gazdei devin dominante.

Asemenea reacții imune declanșate de țesutul transplantat pot fi obținute la animalul de experiență, atunci cînd este genetic sau indus imunocompetent și cînd i se administrează limfocite T alogene, de origine splenică, ganglionară sau circulatorie.

Tabloul clinic al reacției greșă contra gazdă (prescurtat: *reacție GvH*, de la engl. "graft versus host reaction") este de cașexie cu progresie letală rapidă, simptomele cele mai frecvente incluzînd oprirea creșterii ponderale, diaree, emaciere, spleno- și hepatomegalie, anemie hemolitică. La nivelul splinei se poate observa o deosebit de intensă proliferare blastică, cu plasmocite pironinofile relativ reduse ca număr și ștergerea folioulilor malpighieni; proliferarea este maximă la 8—10 zile de la greșare, apoi rezultă o atrofie splenică. Procese similare de atrofie după o perioadă de hipertrofie intensă se observă și în cazul ganglionilor limfatici.

Evoluția reacției GvH experimentală poate fi urmărită prin scăderea greutății corporale și/sau prin modificările în greutate ale splinei, raportate la parametrii corespunzători ai organismelor de control (negreșate). Se poate practica și clearance-ul aurului coloidal, care scade în cazul animalului greșat, deoarece activitatea celulelor sale fagocitare este mult intensificată.

Boala alogenică cronică (boala „runt”) poate fi obținută experimental prin inoculare repetată (la fiecare 2—3 săptămîni) de celule alogene. Simptomatologia în aceste cazuri este de reacție GvH sistematică, fiind însoțită de o reacție imunosupresivă, caracterizată prin reducerea producției de anticorpi, apariție frecventă de tumori și glomerulonefrită prin depozite de complexe imune cu anticorpi anti-MHC.

La baza mecanismelor de inițiere și dezvoltare a reacției GvH este limfocitul T grefat. Rolul acestei celule este demonstrat de o serie de observații experimentale, care au evidențiat că grefele provenite de la un organism lipsit de timus (tinectomie neonatală sau aplazie timică congenitală) sau de la organisme tratate în prealabil cu ser anti-theta, nu pot dezvolta reacția GvH. De asemenea, reacția nu poate fi obținută cu grefe provenind de la organisme supuse imunosupresiei. În schimb, dacă animalul care cedează grefa a fost în prealabil imunizat cu celule de la receptorul de grea, atunci se va realiza o reacție GvH hiperacută, faza de proliferare la nivelul splinei primitorului fiind mult redusă.

Inițierea fazei proliferative splenice este rezultatul multiplicării masive a limfocitelor T și, în mai mică măsură, a limfocitelor B și macrofagelor provenite din țesutul grefat; acest fenomen a putut fi evidențiat cu ajutorul markerilor cromosomal (T6) purtați de celulele donatorului. În final însă, după câteva zile de la inițierea proliferării splenice, numai 1% dintre celulele mitotice sînt dintre cele provenite de la donatori, restul de 99% fiind ale organismului primitor de grea.

În acest moment, multe din limfocitele donatorului au suferit diferențierea și s-au maturat, dobîndind calități de limfocite T citotoxice, cu specificitate pentru celule primitorului (care devin celule-țintă).

Aceste limfocite T citotoxice contribuie la realizarea cașexiei organismului gazdă.

Limfocitele citotoxice astfel apărute și/sau alți efectori imuni originari din țesutul grefat, exercită o acțiune inhibitorie (distructivă?) asupra celulelor T supresoare ale gazdei, așa cum rezultă din faptul că procesul de imunosupraveghere nu mai are loc și în organismul-gazdă se dezvoltă procese de malignizare. Manifestările de anemie imunochemolitică ce apar în faza de cașexie sînt rezultatul atît al blocării activității limfocitelor T ale gazdei, cît și stimulării de clone B autoreactive față de eritrocitele proprii.

G. Răspunsul imun în procesele de malignizare

Imunitatea antitumorală este în bună măsură o formă de imunitate de transplantare, deoarece cuprinde fenomenele imune dezvoltate de organismul gazdă față de celule „străine”. Deosebirea principală față de răspunsul imun din transplantare constă în faptul că celulele recunoscute ca „străine” sînt originare din propriile celule, ca urmare a unor procese mutaționale, spontane sau provocate de malignizare.

În mod normal, organismele vertebratelor au capacitatea ca — prin intermediul sistemului lor imunitar — să recunoască și să elimine celulele mutante, inclusiv celulele potențial oncogene (funcția de supra-veghere imunologică a sistemului imun) (Burnet, 1970). Aceste procese de recunoaștere imunologică și răspuns adecvat sînt posibile datorită existenței unor structuri antigenice deosebite prezentate de celule malignizate, structuri care sînt diferite de cele ale țesuturilor organismului

normal în același stadiu de dezvoltare. Asemenea *antigene tumorale* (v. cap. II, D) sînt de obicei amplasate pe membrana de suprafață a celulei tumorale, astfel că pot iniția răspunsuri imune adecvate, care în final duc la respingerea *in vivo* a celulei. Dacă însă aceste antigene sînt absente de pe suprafața celulei tumorale ori sînt slab imunogene, sau dacă organismul prezintă o stare de deficiență imună, răspunsul imun nu mai este eficient și celulele maligne nu mai sînt respinse.

În acest sens, mai multe observații și experimente au demonstrat rolul supravegherii imunologice eficiente în blocarea dezvoltării tumorilor *in vivo* (Brent și Holborow, 1974). La om, tumorile maligne se dezvoltă cu mare frecvență la copiii cu anumite deficiențe imune constituționale (deficit funcțional al timusului, în primul rînd). Frecvența înaltă a apariției de tumori maligne se observă după tratamente prelungite cu imunosupresori; spre exemplu, ca urmare a unor astfel de tratamente aplicate după transplant de rinichi, s-a constatat o proporție mare de procese maligne, în special sarcoame ale organelor hematopoietice. Aceste date sugerează că imunodeficiența naturală sau indusă facilitează dezvoltarea tumorilor.

Experimental, s-a demonstrat că animalele nou născute sînt deosebit de sensibile la factori cancerigeni (inclusiv virusurile), ceea ce corespunde unei imaturități a sistemului lor imun. Tinectomia neonatală de asemenea crește sensibilitatea la tumori. *Imunosupresia*, obținută experimental prin iradiere, medicamente imunosupresoare sau administrare de ser anti-theta, se însoțește de apariția de tumori maligne cu o frecvență semnificativă mai mare decît la animalul cu reactivitate imună normală.

Alte studii experimentale au evidențiat mai multe situații în care un organism cu sistem imun normal constituit și funcțional devine totuși subiectul dezvoltării de tumori maligne (Brent și Holborow, 1974). Asemenea situații au loc în cazul existenței de antigene tumorale slab imunogene pe suprafața celulei maligne. Acești imunogeni slabi induc un răspuns imun redus și lent, ceea ce permite clonei de celule tumorale să se dezvolte în timp mai repede decît răspunsul imun eficient. Mai multe mecanisme pot concura la ineficiența supravegherii imunologice în asemenea cazuri: (a) localizarea tumorii în țesuturi greu accesibile celulelor imunocompetente efectoare (de ex.: timusul sau măduva osoasă); (b) inducerea unei imunodepresii trecătoare sau prelungite, ca urmare a eliberării în circulație a unei cantități mari de antigene tumorale; (c) intervenția unor factori secretați de anumite celule tumorale (de ex.: celulele trofoblastice), care pot inhiba migrarea macrofagelor către țesutul tumoral, împiedicînd astfel participarea (esențială) a acestor fagocite la procesul de recunoaștere imunologică; (d) dezvoltarea unor procese de *facilitare* a mitozei celulelor maligne, procese care rezultă în cursul unui răspuns imun foarte slab; (e) apariția de procese de *modelare antigenică* la nivelul celulei tumorale, procese care permit acestor celule să iasă de sub controlul imunologic existent (spre ex.: antigenul TL dispare de pe suprafața celulelor tumorale în prezența anticorpilor specifici, ceea ce face ca celulele să reziste acțiunii acestor anticorpi și să continue să se dezvolte nestînjinite); (f) inducerea unui *blocaj al reacțiilor de răspuns imun* prin anticorpi circulanți cu un titru scăzut, așa cum se observă în cazul cînd celulele tumorale sînt învelite cu anticorpi antitumorali și scapă astfel acțiunii celu-

lelor T citotoxice (acest „blocaj” nu este însă deosebit de important *in vivo*, deoarece celulele K sînt eficiente selectiv contra unor astfel de celule țintă învelite în anticorpi).

Importanța imunității antitumorale pentru blocarea dezvoltării proceselor maligne este bine demonstrată și de experimentele de transfer ale acestei stări de imunitate, ca și de eficiența imunoterapiei în multe cazuri de tumori maligne (v. mai departe).

Transferul imunității antitumorale este posibil prin folosirea de limfocite histocompatibile provenite de la un organism purtător de tumoră. Acest transfer adoptiv produce protecție eficientă contra grefelor ulterioare cu tumori ce au același spectru antigenic ca și tumora purtată de organismul donator de limfocite. Imunitatea antitumorală transferată prin limfocite singenice este nu numai eficientă dar și durabilă, spre deosebire de imunitatea transferată prin anticorpi care este numai parțial eficientă și nu are durată lungă.

Aceste date indică rolul major al imunității mediată celular în răspunsul imun față de procesele de malignizare.

Imunitatea mediată celular în reacțiile antitumorale a fost evidențiată prin aplicarea tehnicilor de evidențiere a sensibilității la antigenele celulelor tumorale: (1) transformarea blastică și/sau incorporarea de ^3H -timidină de către limfocitele sensibilizate în prezența celulelor tumorale; (2) inhibiția migrării macrofagelor; (3) inhibarea creșterii coloniilor de celule tumorale în prezența mononuclearelor organismului purtător al tumorei; (4) eliberarea markerului (^{51}Cr) de către celula tumorală în contact cu limfocite de la organismul purtător al tumorei.

Aplicarea acestor tehnici la om pentru studiul imunității în cazul tumorilor solide ridică dificultăți mari din cauza inaccesibilității celulelor tumorale; iar utilizarea de extracte de celule tumorale (obținute prin metode chirurgicale ori bioptice) nu dă rezultate confidente din cauza incapacității limfocitului T sensibilizat de a răspunde la antigene solubile. Aceste tehnici au fost însă aplicate cu succes în cazul hemopatiilor maligne și s-a putut observa că bolnavii leucemici în remisiune posedă celule limfoide care, *in vitro*, se transformă blastice și proliferază în prezența blastilor leucemici recoltați de la același bolnav în cursul fazei leucemice active (asemenea blasti leucemici pot fi conservați în azot lichid). Fenomene similare au fost descrise în cazul altor tumori umane, cum sînt melanomul. Ele demonstrează existența unei sensibilități a anumitor limfocite circulante la celulele tumorale, fără a putea da însă informații asupra stadiului procesului tumoral sau despre prognosticul acestuia.

Testele de citotoxicitate și/sau de citoliză au permis demonstrarea dezvoltării unor reacții de limfocitotoxicitate în procesele maligne (Brent și Holborow, 1974). Celulele capabile de a distruge prin citotoxicitate celulele tumorale sînt, ca și în cazul răspunsului imun în transplantare (cap. III, F), de mai multe tipuri: (a) limfocite T citotoxice, cu specificitate strictă pentru celulele țintă care au indus diferențierea lor imună; (b) celule K care sînt „ucigașe” pentru celule tumorale învelite în anticorpi specifici din clasa IgG; (c) macrofage „înarmate” prin intermediul limfocitelor T sensibilizate la antigenele tumorale; (d) celule NK („natural killer”) care — ca și celulele K — sînt prezente în organismul normal

(cel puțin la șoarece) și sînt capabile să lizeze anumite linii celulare limfoblastoide induse prin infecție virală. Asemenea celule „natural ucigătoare” spre deosebire de celulele K, nu necesită ca celula țintă să fie în prealabil învelită în anticorpi. Capacitatea lor citolitică pare să fie corelabilă cu complexul de histocompatibilitate majoră (MHC) și sînt implicabile în procesele de rezistență (neimună) la tumorile maligne induse prin infecție virală.

Procesele de limfocitotoxicitate efective în imunitatea tumorală apar și se dezvoltă pe un fond de hipersensibilitate întârziată față de antigenele tumorale, așa cum rezultă din faptul că administrarea intradermică de antigene tumorale (solubile sau celulare) la organismul purtător al respectivei tumori declanșează o reacție de hipersensibilitate celulară de tip tardiv.

În cadrul proceselor de imunitate antitumorală mediată celular trebuie incluse și reacțiile care conduc la diferențierea de limfocite T supresoare sau de macrofage supresoare. Dintre acestea, acțiunea limfocitului T supresor este mai frecventă și ea se caracterizează prin capacitatea de a inhiba activitatea cooperantă a limfocitului T ajutător cu limfocite T sau B. Supresia celulară specifică poate deci afecta atât imunitatea mediată celular, cît și producerea de anticorpi antitumorali.

Imunitatea umorală în reacțiile antitumorale a fost studiată atât experimental cît și la om.

Pentru cercetarea experimentală a rolului anticorpilor în imunitatea antitumorală este necesar să se țină seama de următoarea condiție restrictivă: pentru a constata dacă sînt întrutotul efectivi și specifici procesului tumoral, anticorpii trebuie studiați fie direct la purtătorul de tumoră, fie la organisme care poartă aceeași tumoră și aparțin aceleiași linii genetice selecționată de animale (anticorpii obținuți prin grefe de tumoră la animale de altă specie au numai rolul de a demonstra imunogenitatea respectivei tumori).

Anticorpii circulanți recoltați de la animale purtătoare de tumoră manifestă, în prezența complementului, capacitatea litice pentru celulele tumorii autohtone. Acești anticorpi sînt considerați, ca și în cazul imunității de transplantare, capabili să distrugă tumora.

Un alt tip de anticorpi, nefixatori de complement și necitolitici, au fost identificați ca opsonizanți pentru celulele tumorale, ceea ce permite recunoașterea celulelor tumorale drept celulă țintă de către macrofage și celule K (v. cap. III, F). Asemenea anticorpi pot exercita însă și o funcție blocantă, defavorabilă gazdei, deoarece ei se pot fixa pe determinanții antigenici ai celulei țintă, mascînd toți receptorii, inclusiv cei pentru celula T citotoxică. Un asemenea „efect blocant” necesită însă un titru înalt al anticorpilor nefixatori de complement (rezultat al unei hiperimunități), proces realizabil în condiții experimentale, dar dificil de evidențiat la om.

Anticorpii antitumorali au fost evidențiați și la bolnavi purtători de diferite tipuri de tumori (Dore și Kourilsky, 1974). De obicei acești anticorpi sînt specifici pentru antigenele MHC ale celulelor maligne. În anumite cazuri particulare, cum sînt cele ale tumorilor asociate virusului Epstein-Barr (limfomului Burkitt și carcinomului nazofaringean), anti-

corpuri identificați erau specifice antigenelor virusului inductor al tumorii. Acești anticorpi au specificitate similară cu cea a anticorpilor antivirali prezenți la indivizi normali, purtători ai virusului corespunzător, dar lipsiți de tumoră. La canceroși, însă, titrul anticorpilor antivirus Epstein Barr (anti-VEB) este net mai ridicat decât la purtători sănătoși de virus sau la bolnavii cu mononucleoză infecțioasă (o manifestare benignă a infecției cu virus Epstein-Barr).

Anticorpii anti-VEB au specificități diferite: (a) unii sînt specifice pentru capsida virală și pentru antigenul viral „timpuriu”, antigene ce aparțin constituenților virali și apar în cursul sintezei intracitoplasmice a virusului; acești anticorpi sînt foarte frecvenți la persoanele sănătoase, purtătoare de VEB și la foștii bolnavi de mononucleoză infecțioasă, fiind prezenți numai în titruri foarte reduse la bolnavii cu tumoră; (b) anticorpi față de antigenul nuclear al VEB; ei sînt constant prezenți la bolnavii cu proces malign, însă nu pot deține un rol important în rezistența la tumoră deoarece antigenul nuclear față de care sînt specifice este localizat cromosomal în celula tumorală; (c) anticorpi anti-antigen de membrană, care recunosc antigenele specifice învelișului viral și celei maligne; acești anticorpi sînt efectori în rejecția celulelor tumorale, ea și în eliminarea mononucleozei infecțioase (Klein, 1973).

Anticorpi anti-antigene de membrană au fost identificați și în limfomul Burkitt, prezentînd titruri serice înalte la bolnavii cu perioade prelungite de remisiune.

În cancerul cervical a fost incriminat drept agent etiologic virusul herpetic tip 2 uman. Virusul are un mecanism de dezvoltare latentă, care deține un rol cheie în dezvoltarea neoplaziei cervicale. Virusul coexistă în celula gazdă, ceea ce duce la stimularea producerii de anticorpi: 90% dintre bolnavele cu carcinom scvamoz invaziv al cervixului prezintă anticorpi circulanți cu specificitate pentru virionul herpetic tip 2 (Bey, 1978). Nu este însă bine precizat dacă herpesvirusul uman tip 2 este inductor sau numai un promotor al cancerului cervical, însă este sigur că stimularea imunității organismului poate preveni sau limita proliferarea virusului dobîndit natural (Bey, 1978).

La bolnavii cu carcinom hepatocelular au fost puse în evidență anticorpi corespunzători antigenelor virusului hepatitei B („hepatita serică”), și anume: antigenul de suprafață, antigenul core și antigenul „a”, strîns asociat cu infecția hepatitică B. Incidența acestor antigene și a anticorpilor respectivi în serul bolnavilor cu cancer primar de ficat pare să varieze în diferite părți ale lumii; spre exemplu, în Taiwan și Africa orientală prezența antigenului de suprafață a fost constatată la circa 80% dintre canceroșii hepatici, în timp ce în alte zone geografice corelația este mult mai redusă (Alexander și colab., 1978).

Un alt grup de cancere în care etiologia virală este demonstrată (la animal) sau incriminată (la om) îl constituie malignizările hematopoietice, tipurile limfoide și cele mieloide, printre care *leucemia acută*. Agenții implicați sînt virusurile tip C, a căror transmitere poate avea loc atît vertical, prin derepresia virusului integrat în genomul gameților parentali (Huebner și colab., 1976), cît și orizontal, prin particule infectante (Hardy și colab., 1976). Rolul reactivității imune în aceste cancere a fost indirect demonstrat, la animal și la om, prin constatarea că vaccinarea antituber-

Răspunsul imun în procese de malignizare

culosă cu BCG, care crește reactivitatea imună generală, se însoțește de o reducere a incidenței leucemiilor la copii vaccinați la naștere (Hoover, 1976).

Serurile bolnavilor cu *cancer de sân* conțin anticorpi față de propriile tumori și față de celule tumorale omoloage, provenite de la șoareci neonatal infectați cu virus tumoral mamar (Black și colab., 1976). Originea virală a multor cancere de sân umane este susținută și de studiile lui Moore și colab. (1971), care au raportat o mare incidență a virusului tip B în laptele femeilor parsee din Bombay, o populație în care cancerul de sân este înalt prevalent. Studiile la șoarecii cu tumori virale de sân au arătat că anticorpii circulanți ce sînt produși în cursul procesului de malignizare au cel puțin două specificități: față de antigenele virale și față de celula diferențiată malign (Bowen și colab., 1976).

Anticorpii asociați cu alte tumori umane, de altă origine decît cea virală, sînt mai puțin studiați, din cauza dificultăților de a obține antigenele specifice. Asemenea anticorpi au fost însă identificați în variate tipuri de tumori umane: melanoame, tumori ale sistemului nervos, osteosarcoame, stări maligne hematopoietice etc. Acei anticorpi, care au specificitate față de antigenele exprimate pe suprafața celulei maligne, par să aibă o eficiență reală. Dintre aceștia fac parte anticorpii anti-antigene MHC, dar nu fac parte anticorpii antifetoproteină sau împotriva antigenului carcinoembrionar (aceste antigene nefiind substanțial atașate la membrană și prezentînd imunogenitate redusă).

Procesele implicate în răspunsul imun antitumoral sînt atît de ordin celular cît și umoral.

Într-o primă fază, celulele T recunosc ca „non-self” celulele tumorale. Această recunoaștere se face în prezența și cu contribuția macrofagelor, care de altfel participă și la reacția inflamatorie tisulară locală. Asemenea procese inflamatorii activează macrofagele, care devin capabile să distrugă, nespecific, celulele tumorale.

Ca urmare a recunoașterii imune și a inițierii răspunsului imun se diferențiază celule T citotoxice și începe producerea de anticorpi specifici față de variatele antigene tumorale (celulare, virale etc.).

Celulele T citolitice, similare cu cele ce acționează în imunitatea de transplantare, sînt ușor detectabile în cazul tumorilor experimentale induse prin virusuri oncogene. *Limfocitele T citotoxice sînt considerate ca deosebit de eficiente în supravegherea imunologică.* Activitatea lor poate fi însă depășită fie ca urmare a unor deficiențe imune de moment (anergie postvirală, spre exemplu și în acest caz procesul tumorigen se poate dezvolta rapid, fie ca urmare a unei imunogenități foarte slabe a celulei tumorale, care astfel limitează inițierea și dezvoltarea de clone de celule T citolitice active. De altfel, tumorile puternic antigenice sînt foarte rar detectabile clinic, ele provocînd apariția promptă de limfocite citotoxice care le elimină rapid.

De asemenea în funcție de gradul de imunogenitate al celulelor tumorale, producția de anticorpi specifici poate fi masivă sau slabă. Anticorpii de mare afinitate pot împiedica reapariția de noi clone tumorale cu aceeași specificitate antigenică. Anticorpii cu afinitate redusă nu sînt la fel de eficienți în blocarea antigenelor tumorale; ei pot însă forma

complexe cu antigenele tumorale eliberate, iar aceste complexe antigen — anticorp pot constitui factori circulanți blocați, care au capacitatea de a inhiba acțiunea celulelor T limfoide efectoare.

Anticorpii cu afinitate redusă se pot fixa pe celulele tumorale fără a realiza citoliza complement-dependentă a acestor celule. În aceste cazuri, însă, ei pot contribui la citoliza prin celule K sau prin macrofage (fixatori ai fragmentului Fc).

Eficiența *in vivo* a celulelor K pare să fie mai redusă decât cea observată *in vitro*, deoarece celulele tumorale pot bloca acțiunea celulelor K prin eliberarea unui exces de antigen, acesta realizând neutralizarea extracelulară a anticorpilor necesari producerii citolizei. În felul acesta, eliminarea celulelor tumorale ca urmare a acțiunii celulelor K este probabil limitată *in vivo*; semnificația exactă a reacțiilor celulei K în imunitatea antitumorală la om încă nu este suficient elucidată.

În ceea ce privește activitatea antitumorală a *macrofagelor*, aceasta apare evidentă: macrofagele contribuie la necroza celulară și celelalte fenomene inflamatorii asociate procesului tumoral; de asemenea, macrofagele sînt prezente alături de limfocitele T în țesutul tumoral pe cale de eliminare. Participarea macrofagelor la fenomenele de rejecție a tumorii nu este imunologic „specifică”, activitatea lor nefiind condiționată de prezența antigenelor tumorale decât în prima fază, de inițiere a răspunsului imun, atunci cînd cooperează cu limfocitul T pentru recunoașterea celulelor tumorale (Păunescu, 1980).

Din complexul de fenomene care participă la imunitatea antitumorală, rezultă că în marea majoritate a cazurilor momentul decisiv este situat foarte timpuriu în istoria procesului cancerigen, și anume în perioada apariției primelor celule malignizate. Dacă în acest moment imunosupravegherea mediată prin limfocite T este eficientă, atunci procesul tumorigen poate fi controlat. Dacă însă supravegherea imună nu funcționează și procesul de malignizare se amplifică, restabilirea ulterioară a capacității normale de răspuns imun nu mai ajută eficient la eliminarea tumorii.

Pentru aceste motive, în ultimii ani s-au făcut eforturi importante în domeniul imunoterapiei cancerului.

Imunoterapia anticanceroasă poate fi teoretic realizată fie în mod pasiv, fie activ.

Imunoterapia pasivă a fost studiată experimental, prin transfer de celule limfoide sensibilizate și/sau de anticorpi antitumoral, proveniți de la un organism purtător de tumoră. Dacă asemenea transferuri s-au practicat înainte de grefarea tumorii și dacă organismele donator și receptor aparțineau aceleiași linii înbred (deci histocompatibilitatea era asigurată), imunoterapia pasivă realiza protecția receptorului contra tumorii grefate. Aceeași imunoterapie nu este însă capabilă să asigure eliminarea unei tumori grefate anterior, ceea ce demonstrează odată în plus importanța proceselor de supraveghere imună în prevenirea dezvoltării proceselor oncogene.

Imunoterapia pasivă prin celule limfoide este sever limitată la om din cauza restricției de histocompatibilitate între donator și receptor.

Imunoterapia pasivă prin transfer de anticorpi este de asemenea limitată din cauza existenței de anticorpi specifici pentru antigenele normale ale receptorului, atunci când serul imun este preparat la organisme de specie diferită.

Aceste limitări importante justifică de ce imunoterapia pasivă antitumorală nu și-a găsit aplicativitate în clinica umană.

Imunoterapia activă poate fi *specifică* sau *nespecifică*. Imunoterapia specifică poate fi profilactică sau terapeutică, cu condiția de a realiza vaccinări cu antigene tumorale specifice. O asemenea posibilitate a fost întrezărită în cazul tumorilor prin infecții virale oncogene (Bey, 1978), dintre care la om sînt de luat în considerație patru grupuri de virusuri: polioma, herpesul, leucemia tip C și virusurile tumorale mamare tip B. În prezent, asemenea vaccinuri virale sînt însă numai în fază de studiu experimental.

Imunoterapia activă nespecifică are drept scop ridicarea nivelului de reactivitate imună a organismului și ea se practică cu adjuvanți imunologici cu acțiune centrală, de tipul bacilului Calmette-Guerin (BCG) și al *Corynebacterium parvum*. Imunopotențarea prin administrare de vaccin BCG este o realitate și acțiunea profilactică antitumorală a vaccinării BCG la naștere a fost semnalată cel puțin în cazul leucemiilor acute ale copiilor (Hoover, 1976). Pentru activitatea terapeutică a acestor adjuvanți cu acțiune centrală, datele actuale sînt mai puțin categorice, rezultate satisfăcătoare fiind raportate numai într-o serie de cancere ale pielii și mucoaselor. În aceste cazuri administrarea vaccinului se poate face direct în tumoră sau în imediata vecinătate a sa, ceea ce asigură nu numai un efect stimulator asupra activității imune generale, ci și un efect adjuvant nemijlocit pentru producerea de anticorpi antitumorali.

Imunoterapia anticanceroasă este un capitol abia la început, încă insuficient dezvoltat, dar al cărui viitor pare deosebit de promițător.

H. Toleranța imunologică

În 1945, Owen a observat, la gemeni, că celulele hematopoietice schimbate diaplacentar, prin anastomozele vasculare ale placentelor, în timpul vieții embrionare, nu sînt rejectate ci, dimpotrivă, pătrund în organele partenerului, le colonizează, proliferază și persistă timp îndelungat; În final, fiecare gemen va deține eritrocite circulante provenind de la ambele organisme (v. Katz și Benacerraf, 1975). Astfel de organisme, care poartă celulele multipotente funcțional și descendenți maturi ai acestora provenind de la un organism străin, sînt cunoscute sub numele de *himere* și au fost ulterior obținute și la organisme nou-născute prin administrarea de celule splenice provenite de la un alt organism. Șoarecii nou-născuți inoculați cu splenocite de la un alt șoarece devin „toleranți” față de aceste celule. Organismele-himeră astfel create nu rejectează splenocitele străine inoculate nici cînd ajung la vîrstă adultă; aceste organisme-himeră își păstrează însă nealterată capacitatea de răspuns imun față de alte antigene.

Fenomenul de „himerism” este un exemplu tipic de toleranță imunologică în care organismul -himeră prezintă o inhibiție specifică a capacității de răspuns imun față de celulele străine inoculate la naștere.

Inducerea stării de toleranță imunologică se poate obține și cu alte antigene (celulare sau solubile), administrate unui organism nou-născut. În condițiile imaturității sistemului imun, în perioada imediat postnatală, este deci demonstrat că administrarea unui antigen, în loc de a duce la dezvoltarea unui răspuns imun mediat prin anticorpi și/sau celule induce o stare de „paralizie” imună față de respectivul antigen, în sensul că readministrarea ulterioară a aceluiași antigen este tolerată de organismul respectiv, care nu mai are capacitatea de a răspunde specific la tolerogen (antigenul inductor al stării de toleranță imunologică).

Toleranța la antigene solubile poate fi obținută nu numai prin administrarea antigenului la făt sau la noul născut⁴¹⁾, ci și la adult, prin administrarea concomitentă de doze mari de antigen și imunosupresoare (ser antilinfocitar, metilhidrazină, ciclofosfamidă etc.). În acest caz se folosește termenul de toleranță imunologică prin doze mari de antigen (Mitchison, 1964), spre deosebire de toleranța obținută în perioadele fetală sau postnatală care sînt realizabile „prin doze mici” de antigen.

Inducerea stării de toleranță (paralizie) imunologică este dependentă de numeroși factori, printre care: a) natura antigenului și doza administrată; b) calea și metoda de administrare a antigenului (tolerogenului); c) imunocompetența și specia organismului receptor.

a) Natura antigenului și doza administrată sînt elemente decisive în inducerea toleranței imunologice. Aceasta în primul rînd datorită faptului că nu orice imunogen poate fi și tolerogen, numai ca urmare a modificării dozei administrată și/sau a administrării într-o perioadă de imuno-depresie a organismului. În prezent sînt cunoscute grupuri de antigene „tolerogene” în opoziție cu forme „imunogene” ale acelorași sau altor antigene. Un exemplu în acest sens îl constituie γ -globulina serică, care în forma agregată este imunogenă, în timp ce în forma solubilă este tolerogenă. De obicei preparatele de γ -globulină sînt imunogene deoarece conțin o mică proporție de forme agregate; prin încălzire, tratare cu acizi diluați etc., aceste agregate se înmulțesc, astfel că imunogenicitatea preparatului se amplifică. Dacă însă un astfel de preparat este ultracentrifugat (90 min la 120 000 g), agregatele sedimentează, iar supernatantul — care conține numai forme monomere — devine tolerogen (Bach, 1978).

În general, pentru orice proteină forma agregată este imunogenă, iar cea solubilă este tolerogenă. Flagelina (antigen de *Salmonella*) este tolerogenă numai după acetoacetilare sau tratare cu bromcian, procese care previn agregarea.

Este de presupus că, în timp ce formele agregate stimulează celulele T și acestea, la rîndul lor, pot prezenta celulelor B antigenul activator (v. cooperarea T—B, cap. II, A și B), formele monomere de antigen realizează numai legarea la receptorul de pe celula T și blocarea consecutivă a acestora. Toleranța, în aceste cazuri, ar fi rezultatul inactivării celulelor

⁴¹⁾ La șoarece și iepure, perioada postnatală în care este posibilă inducerea stării de toleranță este de 8—15 zile de la naștere

T ajutătoare, prin blocarea receptorilor specifici pentru antigen. Trebuie însă reținut, alături de această ipoteză, că forma tolerogenă a multor antigene este capabilă să stimuleze limfocitele T supresoare specifice pentru antigenul respectiv (v. mai departe).

Haptenele și polipeptidele sintetice, administrate intravenos la cobai adult în doze mari, pot produce toleranță imunologică atât în ceea ce privește producerea de anticorpi cât și hipersensibilitatea de contact. În cazul haptenelor (dinitrofenil), s-a constatat că — prin cuplarea lor cu proteine proprii, ale organismului inoculat — se formează conjugăți care sînt mai puternic tolerogeni decît imunogeni.

Conjugatele de tipul „trinitrofenil-albumină serică bovină” pot induce toleranță, ca urmare a unor inoculări repetate la organisme deprestate imunologic prin tratament cu ciclofosamidă. Aceiași conjugăți pot induce toleranță imunologică la animale nou-născute, fără să fie nevoie de tratament imunodepresiv.

Toleranță neonatală care interesează hipersensibilitatea de tip întîrziat a fost obținută cu conjugăți (imunogeni la adult) de tipul politirozin-azobenzen arsonatului (Bach, 1978).

Polizaharidele antigenice (ca polizaharidul pneumococic), ca și lipopolizaharidul bacterian (endotoxina detoxifiată a bacteriilor Gram-negative) sînt tolerogene cînd se administrează în doze mari.

Toleranța indusă prin doze mari de polizaharid trebuie diferențiată de *pseudotoleranță* obținută prin doze mici (250 μ g) de polizaharid pneumococic, care persistă mult timp în organism (datorită absenței unei depolimeraze specifice pentru respectivul polizaharid), și în care caz nu se pot detecta anticorpi circulanți, dar se pot evidenția celule formatoare de anticorpi (folosind tehnica plajelor de hemoliză). În timp ce „pseudotoleranța” constă din neutralizarea anticorpilor de către antigenul persistent, în cazul toleranței efective are loc o blocare directă a imuno-competenței (neputînd fi evidențiate celule formatoare de anticorpi).

Antigenele particulate (bacterii, virusuri, celule eucariote eterologe) sînt rapid eliminate din circulație și nu ajung în contact cu celulele imuno-competente ale organismului decît în concentrații mici, ceea ce le asigură caracterul de imunogene. Antigenele particulate nu sînt deci tolerogene „de doză mare”; ele pot însă induce toleranță postnatală, cu condiția ca antigenele de histocompatibilitate (în cazul celulelor eucariote) să fie suficient de apropiate de cele ale receptorului.

În ceea ce privește antigenele bacteriene și virale, acestea sînt slab tolerogene chiar în cazul administrării lor postnatale. Astfel, spre exemplu, administrarea încă de la naștere de doze repetate de virus al influenței produce numai o hiporeactivitate specifică. În mod asemănător, inocularea la naștere a virusului limfocoriomeningitei induce o toleranță parțială față de acest virus; în plus, toleranța este însoțită de producere de anticorpi și de formare de *complexe imune*, care se depun de-a lungul membranelor bazale glomerulare și produc glomerulonefrită (v. cap. VI, D).

Doza de antigen este esențială în producerea toleranței. După cum s-a menționat, la adult se poate obține toleranță prin administrare de doze mari de antigen sau prin administrare repetată de doze mai mici de antigen, care să însumeze o doză mare.

În cazul toleranței neonatale obținută prin doze mici de antigen, pentru a menține toleranța specifică de-a lungul întregii vieți este necesar să se readministreze serii de doze mici din tolerogenul respectiv.

Toleranța prin doze mici a fost obținută și la adult (Mitchison, 1964) prin administrarea repetată de doze subimunogene de albumină serică bovină la șoarece și de albumină serică umană la iepure. La șobolan nu s-a putut obține toleranța prin utilizarea de doze mici de albumină serică eterogenă. De asemenea, toleranța prin doze mici de antigen nu s-a putut obține la adult nici cu alte antigene, ca ovalbumină, anatoxina difterică, lizozim, ribonuclează. Deci toleranța la adult prin doze mici se poate realiza numai la anumite specii și numai cu anumite antigene.

b) Calea și metode de administrare a tolerogenului influențează inducerea toleranței în special la adult și mai ales în cazul antigenelor particulare. Astfel, în timp ce pentru antigenele solubile calea de administrare nu este esențială (deoarece concentrația lor în spațiile intra- și extracelulare se echilibrează rapid), pentru antigenele particulare este mai eficientă calea intravenoasă, care asigură un contact mai bun cu celulele imunocompetente.

În cazul anumitor antigene se recomandă metode speciale de administrare pentru inducerea stării de toleranță imunologică. Astfel, unele haptene — spre exemplu clorura de picroil — administrate intradermic la cobai se cuplează de grupările aminice libere ale lizinei din proteinele tisulare și devin imunogene (se produc anticorpi specifici și hipersensibilitate întârziată). Dacă însă aceeași haptенă se administrează în doze mari pe cale orală sau intravenos, se induce toleranță: administrarea ulterioară a haptenei pe cale i.d. (calea imunogenă obișnuită) nu mai dă naștere la anticorpi sau hipersensibilitate.

Un alt caz special îl constituie γ -globulina bovină, care — datorită stării de agregare — este de obicei imunogenă. Dacă este însă administrată în vena mezenterică, ea ajunge în ficat unde este redusă la forma monomerică și devine tolerogenă. De asemenea, inocularea γ -globulinei bovine direct în timus duce la apariția stării de toleranță (ceea ce demonstrează rolul timusului în inducerea stării de toleranță imunologică).

c) Imunocompetența și specia organismului receptor. După cum s-a amintit, numai unele specii de mamifer (șoarece, iepure) sînt apte să dezvolte toleranță imunologică la doze mici dintr-un anumit antigen (albumină serică eterologă). Există deci la anumite specii, unii factori particulari de imunocompetență, care pot facilita instalarea toleranței. De altfel în același sens pledează faptul că anumite tulpini de șoareci pot fi făcute tolerante cu doze foarte reduse de antigen (0,1 mg γ -globulină umană dezagregată sînt suficiente pentru a induce toleranța la șoarecii C57BL/6J), în timp ce alte tulpini necesită doze de antigen de 10 ori mai mari (A/J) sau chiar de 100 de ori (BALB/c) mai mari pentru a realiza toleranța imunologică.

Imunocompetența slabă, incomplet dezvoltată, este cauza evidentă care permite inducerea toleranței neonatale. De asemenea, la adult, este necesar să fie inhibată capacitatea generală de răspuns imun prin imunosupresoare.

Imunodepresia poate fi obținută prin iradiere totală subletală, prin administrare de anti-metaboliți, de agenți alkilanți, de metilhidrazină sau de ser antilinfocitar; de asemenea, imunodepresia poate fi obținută prin eliminarea din organism a limfocitelor, ca urmare a drenării canalului toracic. Imunosupresia permite instalarea toleranței chiar și în cazul organismelor care fuseseră în prealabil sensibilizate.

Mecanismele de toleranță imunologică implică sistemul imun și, în particular, atât limfocitele T cât și pe cele B. O primă argumentație în acest sens o constituie faptul că toleranța imunologică poate fi transferată la organisme receptoare iradiate, folosind limfocite provenite de la un organism singenic tolerant. Starea de toleranță imunologică poate fi transferată atât în cazul toleranței umorale (incapacitatea de a sintetiza anticorpi antipolizaharid pneumococic), cât și în cazul toleranței pentru hipersensibilitate întârziată (incapacitatea de a răspunde la intradermo-reacția cu 2,4-dinitro-1-clorbenzen).

Capacitatea tolerogenă poate fi transferată de obicei după circa 9–10 zile de la inducerea ei sau, în cazul γ -globulinei umane dezagregată, până la 30 de zile de la inducerea toleranței. Ulterior, după mai multe săptămâni, și în mod special după 3 luni de la inocularea tolerogenului, limfocitele donatorului tolerant nu mai pot transfera starea de toleranță, cu toate că donatorul continuă să fie tolerant la o nouă administrare de tolerogen. Pentru explicarea acestor date, unii autori au emis ipoteza că transferul toleranței necesită prezența antigenului (posibil sub formă de „supertolerogen”, prin analogie cu „superantigenul”) (v. cap. II, D) împreună cu limfocitele transferate.

Explicația acestui comportament deosebit poate fi însă mai complexă, posibil implicând și celulele T supresoare, care ar putea fi active asupra celulei B numai în prezența tolerogenului.

Dealtfel, o probabilă implicare a celulelor T supresoare în procesele de toleranță imunologică rezultă și din faptul că, pe când transferul toleranței la organisme iradiate este relativ ușor, fenomenul invers — de restaurare a capacității de răspuns imun prin transfer de limfocite normale la animale tolerogene și iradiate — este mult mai dificil. Se presupune și în aceste cazuri că persistența tolerogenului în țesuturile receptorului iradiat poate stimula celulele T supresoare (provenite de la donatorul normal) pentru blocarea răspunsului specific al celulelor B la antigenul specific.

Rolul special al limfocitului T în toleranța imunologică rezultă și din faptul că restaurarea competenței imune a unui organism timectomizat, iradiat și reconstituit cu măduvă osoasă (precursori ai celulei B), poate fi realizată prin administrare de timocite normale și nu poate fi asigurată prin administrarea de timocite provenite de la un donator tolerant (Möller, 1975; Brent și Holborow, 1974).

Studiile lui Weigle și colab. (v. Brent și Holborow, 1974; Lucas, 1977) au adus contribuții importante la elucidarea mecanismelor de toleranță imunologică. La nivelul celulelor splenice, toleranța poate fi evidențiată la 4 ore de la administrarea tolerogenului și este maximă în ziua a patra. Toleranța este indusă inițial la nivelul celulelor T, care devin tolerante în ziua a doua și păstrează integru acest caracter timp de

ce posedă idiotipul specific; c) prin modificarea calităților imunogene ale antigenului, eventual dezagregându-l și transformându-l în tolerogen. Aceste activități nu pot însă asigura o toleranță imună veritabilă, de felul celei pe care celulele T supresoare o realizează în prezența tolerogenului.

Toleranța la tumori are la bază mecanisme identice cu cele care asigură toleranța imunologică la antigene solubile, cu principala deosebire că efectul imunodepresor în cazul proceselor de malignizare este intrinsec, nesolicitând o intervenție specială (v. cap. III, G).

Procese de *facilitare*, relativ intens studiate în cazul tumorilor și alogrefelor de piele (Voisin, 1971), au la bază tratamentul cu seruri imune „facilitante”, obținute prin inocularea de celule tumorale sau alogene la organisme normale. În aceste condiții se obțin anticorpi nefixatori de complement, care *in vitro* blochează activitatea citotoxică antitumorală (respectiv antialogenică) a limfocitelor nesensibilizate. Pe baza acestor rezultate experimentale s-a considerat că la mecanismele de dezvoltare a proceselor maligne participă asemenea anticorpi „facilitanți” care, prin blocarea limfocitelor sensibilizate, pot crea o stare de toleranță imunologică față de tumoră (v. cap. III, G). În acest sens, Hellström (1972) a raportat că animalele aparent tolerante la alogrefe sau la tumori posedă în ser factori care pot bloca capacitatea citotoxică a limfocitelor T. Acești *factori blocați* (v. cap. III, G) pot fi anticorpi sau complexe antigen-anticorpi, iar acțiunea lor poate fi: (a) periferică, de mascare (blocare) a antigenelor majore de histocompatibilitate (v. cap. I, E) sau (b) centrală, de neutralizare (blocare) prin complexe imune a receptorilor pentru antigen de la suprafața celulelor T. Specificitățile antigenice ale anticorpilor „facilitanți” nu sînt încă suficient elucidate, dar există unele indicații că ele ar fi corelate cu cele ale anticorpilor anti-Ia (v. cap. I, E și II, B).

Rolul anticorpilor „facilitanți” în toleranța imunologică la tumori și grefe apare deci ca important, fără a limita însă rolul „inactivării centrale” la nivelul reactivității celulelor T supresoare. Ca și în cazul toleranței la antigene solubile, toleranța completă la tumori este expresia acțiunii limfocitelor T supresoare specific activate.

Pierderea toleranței imunologice. Toleranța dobîndită față de un antigen se pierde cu timpul, dacă tolerogenul nu mai este administrat din cînd în cînd. Odată cu pierderea stării de toleranță apar anticorpi cu afinitate slabă pentru tolerogenul respectiv, chiar dacă nu are loc o nouă stimulare antigenică. Iar dacă aceasta are loc, se dezvoltă un răspuns imun de tip secundar.

Pierderea toleranței poate fi obținută și prin mijloace artificiale: inocularea unor molecule ce pot reacționa înerezuit cu tolerogenul (și care pot fi fie tolerogenul inițial modificat prin căldură, fie o proteină similară obținută de la altă specie). Astfel, spre exemplu, toleranța la albumina bovină, obținută prin inocularea acesteia la naștere, poate fi abrogată la organismul adult prin inocularea de albumină umană. Stimularea cu albumină umană are ca rezultat producerea de anticorpi care reacționează atât cu albumina bovină, cît și cu cea umană. De reținut însă că readministrarea de albumină bovină la același organism are ca efect reinstalarea toleranței la albumina bovină (Lucas, 1977).

Mecanismele implicate în aceste fenomene interesează limfocitele T și B, în sensul că : celulele T supresoare specifice pentru albumina bovină nu sînt stimulate de albumina umană, aceasta din urmă putînd însă activa celule B, care eliberează anticorpi atît strict specifici pentru albumina umană, cît și alții cu specificitate dublă, pentru ambele tipuri de albumină, deoarece au situsul de combinare complementar determinantului comun al celor două albumine. Anticorpii rezultați vor putea astfel reacționa atît cu albumina umană, cît și cu cea bovină. Readministrarea ulterioară de albumină bovină va restimula limfocitele T supresoare specifice, reinstalînd starea de toleranță imunologică la albumina bovină.

Stimularea diferențiată prin albumina umană poate fi concepută ca similară cu cea realizată de sistemele „purător-haptenă” (v. cap. II) : determinanții antigenici ai părții „purător” stimulează celulele T, iar determinanții „haptenici” — care sînt comuni pentru albuminele umană și bovină — stimulează celulele anticorp-formatoare.

O altă posibilitate de pierdere a toleranței imunologice o constituie inducerea *reacției grefă-contra-gazdă* (v. cap. III, G), care duce la un *efect alogenic* ce se substituie celulelor T specifice de „purător” și care sînt tolerante.

Un efect similar îl are și adjuvantul Freund complet, fapt care face posibil ca administrarea tolerogenului sub formă înrobătă în acest adjuvant să ducă la pierderea toleranței.

Mecanismele de pierdere a toleranței imunologice sînt deosebit de importante de descifrat deoarece ele constituie baza proceselor de dezvoltare a fenomenelor de *autoimunitate*, care reprezintă în fapt o pierdere a toleranței imunologice la self (v. partea a doua).

Bibliografie

ABNEY E. R., HUNTER I. R., PARKHOUSE R. M. F., 1976, *Nature*, 259, 404. ADLER F. L., FISHMAN M., DRAY S., 1966 *J. Immunol.*, 97, 554. AIRD I., BENTALL H. H., MEHIGAN J. A., ROBERTS J. A. F., 1954, *Brit. Med. J.*, 2, 315. ALEXANDER J. J., MACNAB G. M., SAUNDERS R. M., 1978, in *Perspectives in virology*, vol. 10, Raven Press, New York, p. 103. ALLISON A. C., VIRELIZIER J. L., 1974, *Adv. Nephrol.*, 4, 115. AMERDING D., KATZ D. H., 1974, *J. exp. Med.*, 140, 19. AMIEL J. L., 1967, in *Histocompatibility testing*, sub red. E. S. CURTONI Munksgaard, Copenhagen, p. 79. ALPER C. A., ROSEN F. S., 1976, *Adv. Hum. Genet.*, 7, 141. ASCHOFF L., 1924, *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.*, 26, 1.

BABIOR B. M., 1978, *New Engl. J. Med.*, 298, 659 și 721. BACH J. F., 1978, *Immunology*, J. Wiley & Sons, New York, Chichester, Brisbane, Toronto. BALTIMORE D., 1970, *Nature*, 226, 1209. BARNSTABLE C. J., BODMER W. F., BROWN C. și colab., 1977, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 41, 443. BASCH R. S., GOLDSTEIN G., 1975, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 249, 290. BAUMAL R., SCHARFF M. D., 1973, *Transpl. Rev.*, 14, 163. BELL C., DRAY S., 1971, *J. Immunol.*, 107, 83. BENACERRAF B., McDEVITT H. O., 1972, *Science*, 175, 273. BERCEANU S. (sub red.), 1967, *Sistemul reticulo-endotelial*, Edit. medicală, București. BEY E. M., 1978, *S. Africa med. J.*, 54, 189. BILELLO P., FISHMAN M., KOCH G., 1976, *Cell. immunol.*, 23, 309. BINZ H., WIGZELL H., 1977, *Contemp. Top. Immunobiol.*, 7, 113. BLACK M. M., ZACHRAU R. E., SHORE B., 1976, *Cancer Res.* 36, 769. BLANDEN R. V., 1974, *Transpl. Rev.*, 19, 54. BODMER W. F., 1978, *Brit. Med. Bull.*, 34, 233. BOWEN J. M., DMOHOWSKI L., MILLER M. F., 1976, *Cancer Res.*, 36, 759. BRENT L., HOLBOROW J., 1974, *Progress in immunology*, vol. II, North-Holland, Amsterdam. BRETSCHER P. A., COHN M., 1970, *Science*, 169, 1052. BURNET F. M., 1959, *The clonal selection theory of immunity*, Vanderbilt and Cambridge Univ. Presses, Nashville, Tennessee; 1970, *Immunological surveillance*, Pergamon Press, Oxford. BUSSARD A. E., NOSSAL G. J. V., MAZIE J. C., LEWIS H., 1970, *J. exp. Med.*, 131, 917.

CALDERON J., UNANUE E. R., 1975, *Nature*, 253, 359. CANTOR H., ASOFSKY R., 1970, *J. exp. Med.*, 131, 235. CANTOR H., BOYSE E. A., 1975, *J. exp. Med.*, 141, 1370 și 1390. CANTOR H., WEISSMANN I., 1976, *Progr. Allergy*, 20, 1. CEPPELLINI R., BONNARD G. D., COPPO F. și colab., 1971, *Transpl. Proc.*, 3, 58. CEROTTINI J. C., BRUNNER K. T., 1977, in *Band T cells in immune recognition*, sub red. F. LOOR și G. E. ROELANTS, J. Wiley & Sons, Chichester, p. 319. CHUSED T. M., KASSAN S. S., MOSIER D. E., 1976, *J. Immunol.*, 116, 1579. CLAMAN N. H., CHAPERON E. A., TRIPLETT R. F., 1966, *Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.)*, 122, 1167. COLTEN H. R., 1977, *Progr. Immunol.*, 2, 183; 1976, *Adv. Immunol.*, 22, 67. COOPETR H. L., 1977, in *Regulatory mechanisms in lymphocyte activation*, sub red. D. O. LUCAS, Academic Press, New York, p. 94.

DAVID J. R., 1975, *Federation Proc.*, 34, 1730. DE SOUSA M., 1973, *Contemp. Topics Immunobiol.*, 2, 119. DINGLE J. T., JACQUES P. J., SHAW I. H., 1979, *Lysosomes in applied biology and therapeutics*, North-Holland, Amsterdam. DORE J. F., KOURILSKY F. M., 1974, in *Present problems in haematology*, Excerpta Medica Publ. House, Amsterdam, p. 59. DU PASQUIER L., 1966, in *The immune system*, sub red. F. MELCHERS și K. RAJEWSKY, Springer, Berlin - Heidelberg - New York, p. 101. DUKOR P., HARTMAN K. U., 1973, *Cell. Immunol.*, 7, 349.

EDELMAN G. M., 1973, *Science*, 180, 830. ERB P., FELDMANN M., 1975, *Cell. Immunol.*, 19, 356; *Nature*, 254, 352; *J. exp. Med.*, 142, 460; *Europ. J. Immunol.*, 5, 759. EVANS R., GRANT C. K., COX H., STEELE K., ALEXANDER P., 1972, *J. exp. Med.*, 136, 1318.

FELDMANN M., 1972, *J. exp. Med.*, 136, 737. FELDMANN M., BASTEN A., 1972, *Nature New Biol.*, 237, 13. FOURGEREAU M., BOURGOIS A., DE PREVAL C., 1976, *Ann. Immunol. (Inst. Pasteur)*, 127 C, 607. FUNDERBURGH J., VASSALLI P., MACH B., 1974, *Experientia (Basel)*, 30, 720.

- GALLY J. A., EDELMAN G. M., 1970, *Nature*, 227, 341; 1972, *Ann. Rev. Genet.*, 6, 1.
- GERY I., HANDSCHUMACHER R. E., 1974, *Cell. Immunol.* 11, 162. GHETIE V., 1975, în *Imunobiologie, imunochimie, imunopatologie*, sub red. I. MESROBEANU și ȘT. BERCEANU, Edit. Academiei, București, p. 91; 1977, *Semnale și receptori în imunologie*, Edit. științifică și enciclopedică, București. GHETIE V., SJÖQUIST J., 1975, *J. Immunol.*, 115, 659. GILL T. J., CRAMER D. V., KUNZ H. W., 1978, *Am. J. Pathol.*, 90, 737. GISLER R. H., VISCHER T. L., DUKOR P., 1976, *J. Immunol.*, 116, 1357. GOTTLIEB A. A., 1968, în *Nucleic acid in immunology*, sub red. O. J. PIESCIS și W. BRAUN, Springer Verlag, New York, p. 471. GREENBERG A. H., WOLOSIN L. B., 1977, *Ann. Immunol. (Inst. Pasteur)*, 128 C, 485.
- HARDY W. D., HESS P. W., MAC EWEN E. G., 1976, *Cancer Res.*, 36, 582. HELLSTRÖM I., HELLSTRÖM K. E., 1972, *Transpl. Proc.*, 4, 369. HERZENBERG L. A., OKUNURRA K., CANTOR H. et al., 1976, *J. exp. Med.*, 144, 330. HOLM G., PERLMAN P., 1969, *Antibiot. Chemother.*, 15, 295. HOOVER R. N., 1976, *Cancer Res.* 36, 652. HUEBNER R. J., GILDEN R. V., LANE W. T., 1976, *Proc. Natl. Acad. Sci. (Wash.)*, 73, 620.
- ISHIZAKA K., 1971, în *Immunobiology*, sub red. R. A. GOOD și D. W. FISHER, Sinauer Stanford-California, p. 84.
- JACHERTZ D., 1971, în *The role of lymphocytes and macrophages in immunological response*, sub red. D. C. DUMONDE, Springer, Berlin, p. 5. JERNE N. K., 1971, *Europ. J. Immunol.* 1, 1, 1976, în *The immune system*, sub red. F. MELCHERS și K. RAJEWSKY, Springer, Berlin, p. 259. JOHANSSON S. G. O., BENNICHI H., BERG T., 1972, *Progr. Clin. Immunol.*, 1, 157. JULIUS M. H., SIMPSON E., HERZENBERG L. A., 1973, *Europ. J. Immunol.*, 3, 645.
- KABAT E. A., 1976, *Structural concepts in immunology and immunochemistry*, Rinehart-Winston, New York. KAPPLER J. W., MARRACK P. C., 1976, *Nature*, 262, 797. KATZ D. H., BENACERRAF B., 1975, *Immunological tolerance*, Academic Press, New York. KATZ D. H., HAMAOKA T., BENACERRAF B., 1973, *J. exp. Med.*, 137, 1 405. KELLER H. U., HESS M. W., COTTIER H., 1975, *Semin. Hematol.*, 12, 47. KERMANI-ARAB V., LESLIE G. A., BURGER D. R., 1977, în *Regulatory mechanisms in lymphocyte activation*, sub red. D. O. LUCAS, Academic Press New York, p. 701. KILLANDER J., 1967, *Gamma-globulins*, Interscience, New York. KLEIN G., 1973, în *The herpes viruses*, sub red. A. S. KAPLAN, Academic Press, New York — Londra, p. 521. KLINMAN N. R., PRESS J. L., SIGAL N. H., GEARTHART P. J., 1976, în *Generation of diversity. A new look*, sub red. A. CUNNINGHAM, Academic Press, Londra, p. 127.
- LONAI P., McDEVITT H. O., 1974, *J. exp. Med.*, 122, 517. LUCAN D., KLIMPEL G., 1977, în *Regulatory mechanisms in lymphocyte activation*, sub red. D. LUCAS, Academic Press, New York, p. 76.
- MACKANESS G. G., 1969, *J. exp. Med.*, 129, 973. MELCHERS F., CONE R. E., VAN BOEHMER H., SPRENT J., 1975, *Europ. J. Immunol.*, 5, 382. MESROBEANU L., PAUNESCU EUG., 1960, *Fiziologie bacteriană*, Edit. Academiei, București; 1968, în *Imunologie, și imunopatologie*, sub red. I. MESROBEANU și ȘT. BERCEANU, Edit. medicală, București; 1975, în *Imunobiologie, imunochimie, imunopatologie*, Edit. Academiei, București, p. 49. MILSTEIN C., 1967, *Nature*, 216, 330. MILSTEIN C., BROWNLEE G. G., CARTWRIGHT E. M., 1974, *Nature*, 252, 354. MILSTEIN C., BROWNLEE G. G., CHENG C. C., 1976, în *The immune system*, sub red. F. MELCHERS și K. RAJEWSKY, Springer, Berlin, p. 75. MITCHISON N. A., 1971, *Europ. J. Immunol.*, 1, 18; 1964, *Proc. Roy. Soc. Med.*, 161, 275. MOLLER G., 1975, *Transpl. Rev.*, 23, 126 și 26, 1; 1976, *Transpl. Rev.*, 32, 1; 1976, în *The immune system*, sub red. F. MELCHERS și K. RAJEWSKY, Springer, Berlin, p. 116. MOORE D. H., CHARNEY J., KRAMARSKY B., 1971, *Nature*, 229, 611. MOSIER D. E., 1967, *Science*, 158, 1573. MUNRO A. J., TAUSSIG M., 1975, *Nature*, 256, 103. MURPHY D. B., HERZENBERG L. A., OKUMURA K., McDEVITT H. O., 1976, *J. exp. Med.*, 144, 699.
- OSMOND D. G., NOSSAL G. J. V., 1974, *Cell. Immunol.*, 13, 132. OUDIN J., MICHEL M., 1969, *J. exp. Med.*, 130, 595 și 619.
- PAUNESCU EUG., 1965, *Microbiol., Epidemiol., Parazitol.*, 15, 314; 1968, în *Imunologie și imunopatologie*, sub red. I. MESROBEANU și ȘT. BERCEANU, Edit., medicală, București, p. 242 și 293; 1970, *Nature (London)*, 228, 1 188; 1972, *Fiziologia*, 21, 449; 1975, în *Imunologie, imunochimie, imunopatologie*, sub red. I. MESROBEANU și ȘT. BERCEANU, Edit. Academiei, București. Tuberculosis, București, USSM, p. 74—78. PAUNESCU EUG., DĂNĂLACHE-DUMITRESCU M., 1976, *Rev. roum. Blochim.*, 13, 131. PAUNESCU EUG., DĂNĂLACHE-DUMITRESCU M., BURNEA D., STOICIESCU P., KERCEA V., DANIELLO I., 1979, *Probl. tuberc.*, 15, 253. PAUNESCU EUG., HADĂRCĂ E., 1964, *Rev. roum. Blochim.*, 1, 183 și 259. PAUNESCU EUG., MUȘĂTEANU R., 1971, *Fiziologia*, 20 (suppl.), 41. PAUNESCU EUG., ZAHARESCU C., MUȘĂTEANU R., DĂNĂLACHE-DUMITRESCU M.,

VASILE D., 1977, *Probl. tuberc.*, 14, 171. PEPYS M. B., 1978, *Rev. fr. Mal. Resp.*, 6, 11. POTTER M., PADLAN E., RUDIKOFF S., 1976, *J. Immunol.*, 116, 123. PORTER R. R., 1973, *Science*, 180, 713. POLJAK R. J., 1972, *Nature*, 235, 137. PREVAL C., FOURGEREAU M., 1972, *Europ. J. Biochim.*, 24, 446.

RANNEY D. F., 1977, in *Regulatory mechanisms in lymphocyte activation*, sub red. D. O. LUCAS, Academic Press, New York, p. 3. RESCH K., 1976, in *Receptors and recognition*, sub red. P. CUATRECASAS și M. F. GREAVES Chapman-Hall, Londra, seria A, vol. I, p. 60. RITTER J., LOH-MANN-MATTHES M. L., SONNTAG H. G., FISCHER H., 1975, *Cell. Immunol.*, 16, 153. ROSENTHAL A. S., LIPSKY P. E., SHEVACH E. M., 1975, *Federation Proc.*, 34, 1 743; 1973 *J. exp. Med.*, 138, 1 194. ROSENSTREICH D. L., OPPENHEIM J. J., 1976, *Immunobiology of the macrophage*, Academic Press, New York. ROOT R. K., METCALF J. A., 1977, *J. Clin. Invest.*, 60, 1 266.

SCHLOSSMAN S. F., 1972, *Transpl. Rev.*, 10, 97. SCHRADER J. W., 1973, *J. exp. Med.*, 138, 1 466. SELA M., 1974, *The antigens*, Academic Press, New York. SHEARER G. M., LOZNER E. C., REHN T. G., SCHMITT-VERHULST A. M., 1975, *J. exp. Med.*, 141, 930. SPECTOR W. G., 1967, *Brit. Med. Bull.*, 23, 35. STOMINGER J. L., MANN D. L., PARHAM P., ROBB R., SPRINGER T., TERHORST C., 1977, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 41, 323. SVEJGAARD A., RYDER L. P., 1976, *Lancet*, 2, 547.

TAKEMORI T., TADA T., 1975, *J. exp. Med.*, 142, TAUSSIG M. J., MUNRO A. J., 1976, *Federation Proc.*, 35, 2 061. TEMIN H. M., MIZUTANI S., 1970, *Nature*, 226, 1 211. THOMAS D. W., YAMASHITA U., SHEVACH E. M., 1977, *J. Immunol.*, 35, 97. THOMAS J. A., 1949, *Rev. Hémat.*, 4, 639. TONEGAWA S., 1976, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 73, 203. TONEGAWA S., HOZUMI N., 1976, in *The immune system*, sub red. F. MELCHERS și K. RAJEWSKY, Springer, Berlin, p. 86. TÜRK J. L., 1967, *Brit. Med. Bull.*, 23, 3.

UNANUE E. R., 1970, *J. Immunol.*, 103, 150. UNANUE E. R., CALDERON J., 1975, *Federation Proc.*, 34, 1737. UNANUE E. R., CERROTTINI J. C., 1975, *Sem. Hemat.*, 7, 225.

VAN FURTH R., 1970, *Mononuclear phagocytes*. Blackwell Scient. Press, Oxford; 1975 *Mononuclear phagocytes in immunity, infection and pathology*, Blackwell Scient., Oxford. VAN FURTH R., COHN Z. A., HIRSCH J. G., HUMPHREY J. H., SPECTOR W. G., LANGEVOORT H. L., 1972, *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 46, 845. VITETTA E. S., UHR J. W., 1973, *Transpl. Rev.*, 14, 50. VOISIN G. A., 1971, *Cell. Immunol.*, 2, 670.

WAGNER H., FELDMANN M., BOYLE W., SCHRADER J. W., 1972, *J. exp. Med.*, 136, 331. WAHL S. M., WILTON J. M., ROSENSTREICH D. L., OPPENHEIM J. J., 1975, *J. Immunol.*, 114, 1 296. WEIR D. M., 1973, *Handbook of experimental immunology*, Blackwell Scient., Oxford. WIGZELL H., 1976, in *The immune system*, sub red. F. MELCHERS și K. RAJEWSKY Springer, Berlin—Heidelberg—New York, p. 131. WOOD D. D., 1977, in *Regulatory mechanisms in lymphocyte activation*, sub red. D. O. LUCAS, Academic Press, New York—San Francisco—Londra, p. 117.

ZEMBALA M., ASHERSON G. L., 1974, *Europ. J. Immunol.*, 4, 799. ZIGMOND S. H., 1974, *Nature*, 249, 450. ZINKERNAGEL R. M., CALLAHAN G. N., KLEIN J., DENNERT G., 1978, *Nature*, 271, 251.

Partea a doua

PATOLOGIA IMUNITĂȚII

prof. dr. doc. ȘT. BERCEANU

IV

Conceptii actuale asupra patologiei imunității

A. Conceptul de „sistem celular al imunității” ca bază a înțelegerii patologiei imunității

Termenul de „sistem celular al imunității” (SCI) apare în literatura română medicală în lucrarea „Imunobiologie, imunochimie, imunopatologie”, urmărind să cuprindă elementele celulare funcționale care cooperează în răspunsul imunologic (Berceanu, 1975). În ultimii 4 ani, în literatura internațională de imunologie s-a introdus termenul simplificat de „sistem imun” (SI), așa cum este folosit și în prima parte a acestei monografii. Deosebirea de conținut între cei doi termeni este că, în timp ce în SCI la cooperarea pentru răspunsul imun celulele imunocompetente sunt considerate pe primul plan, în SI se admite că, pe lângă factorii celulari, răspunsul imun este determinat, în toate cazurile, și de factori solubili (Ig, mediatori, limfokine, monokine etc.) secretați de celulele imunologice în cursul reacției la antigen. La aceștia se mai adaugă alți factori umorali, pre-existenți, cum este complementul, precum și factori naturali, integrabili în conceptul clasic de opsonine și cu participare selectivă în procesele de apărarea antimicrobiană.

Componenta sistemului poate fi încă lărgită dacă legăm răspunsul imun și de factorii coordonatori genetici și de cei de autoreglare, inclusiv consecințele umorale și celulare care apar după un răspuns imun eficient. Sunt astfel incluse în SI regiunea Ir asociată sistemului major de histocompatibilitate (MHS) (v. cap. I, E), idio — și alotipurile (v. cap. I, C2), precum și anticorpii lor (v. cap. II, E1); se includ de asemenea fenomenele de memorie imunologică și procesele legate de toleranța imună (v. cap. III, H) și poate chiar procesul de „supraveghere imună anticanceroasă”. Această concepție largă și unitară îndreptățește termenul de SI, care este mai complet decât cel de SCI, ca sistem limitat la răspunsul imun față de antigenele nonself, așa cum a fost conceput de noi inițial. Termenul creat de Jerne (1974, 1976) de „rețea imunologică” este de asemenea îndreptățit, chiar dacă unele dintre componentele sale sunt încă ipotetice sau cel puțin incomplet dovedite (v. cap. I, C2).

Interpretarea și cuprinderea sintetică a datelor actuale de imunologie fundamentală sunt necesare atât pentru imunologul cercetător, cât și pentru clinicianul din aproape toate specialitățile medicale. Nu există disciplină clinică care să nu aibă domenii unde se recunosc dereglări imune care stau la baza patogeniei lor, cel puțin în anumite perioade de evoluție. În afară de patologia genetică, în multe afecțiuni dobândite, acute sau cronice, înălțuirea proceselor patologice celulare și umorale sunt condiționate de alterarea uneia sau mai multor laturi din rețeaua complexă a SI.

Dezvoltarea imunologiei fundamentale din ultimii 4—5 ani este bazată pe cercetări experimentale, iar cunoștințele actuale se referă mai ales la procese de reglare biologică a imunității la animale. Studiul comitent al unor afecțiuni și sindroame imunologice la om a modelat adevărate „experimente ale naturii” prin care a fost posibilă dobândirea de noi cunoștințe fundamentale (Good, 1976). Este sigur că modelele umane de boli prin deficit imun, de boli autoimune, nu au putut fi reproduse tipic în patologia experimentală, cu toată ingeniozitatea cercetătorilor. Au fost reproduse însă fenomene și procese importante care stau la baza patologiei clinice și de care practicianul trebuie să țină seama în orice cercetare de imunologie clinică și chiar în metodologia de diagnostic și de tratament al bolilor imune la om. La o verificare practică a cunoștințelor teoretice este însă posibil ca multe modele experimentale să nu reprezinte aspectele bine conturate de patologie clinică, astfel că experimentul naturii rămîne în continuare cel mai prețios și mai util.

În capitolele de patologie generală și specială ce vor fi abordate în continuare se vor folosi și cunoștințele și modelele din patologia experimentală pentru abordarea proceselor de patologie clinică în vederea dezvoltării gândirii și responsabilității clinicianului. Se va preciza în ce măsură un proces patologic care determină o boală umană este de natură imunologică și care investigații imunologice pot să conducă la un diagnostic de boală imunologică. Folosirea datelor de imunologie și imunopatologie privind rețeaua complexă a SI necesită cunoștințe temeinice, bine verificate și bine delimitate, în relația lor cu homeostazia organismului uman, în care imunitatea joacă un rol primordial. În acest sens se vor selecta și sistematiza cîteva din cunoștințele de bază de imunologie normală dezvoltate în partea I, pentru a fi posibilă abordarea patologiei imunității în general, elaborarea unei clasificări a bolilor imune și delimitarea trăsăturilor esențiale ale grupelor importante de boli imunologice. Se vor folosi anumite noțiuni și termeni care reprezintă fenomene și procese necesare pentru funcționarea aparatului imunologic la nivel celular și umoral, genetic și epigenetic. Se va preciza ceea ce este cunoscut în modalitățile și căile de alterare a factorilor și structurilor imune (Berceanu, 1971), pentru a se determina procesele patologice ce caracterizează anumite boli imune. Tot această analiză a căilor de alterare a structurilor SCI va sta la baza selectării metodelor de diagnostic și a posibilităților actuale de terapie. Nu intră în obiectivele lucrării prezente descrierea simptomelor clinice și metodelor terapeutice ale bolilor și sindroamelor imunologice, ci numai de a clasifica cadrul fundamental care să constituie un ghid pentru practica clinică.

B. Structura funcțională specială a SI și patologia imună clinică

Sintetizînd datele actuale de imunologie normală, SCI se poate reprezenta în schema răspunsului imun normal (fig. 17) cu conexiunile și factorii celulari și umorali a căror alterare determină grupele mari de boli imune

întâlnite în clinica umană. Schema prezentată completează pe cele elaborate mai înainte (Berceanu, 1968, 1971, 1975, 1977), ca rezultat al analizelor aprofundate ale cercetărilor de imunologie recente, la care s-a ajuns printr-o avalanșă de lucrări experimentale și clinice, sintetizate și în unele manuale și monografii recente (Miescher, 1976; Jäger, 1976; Halbarow și Reed, 1977; Cohen și colab., 1979 etc.).

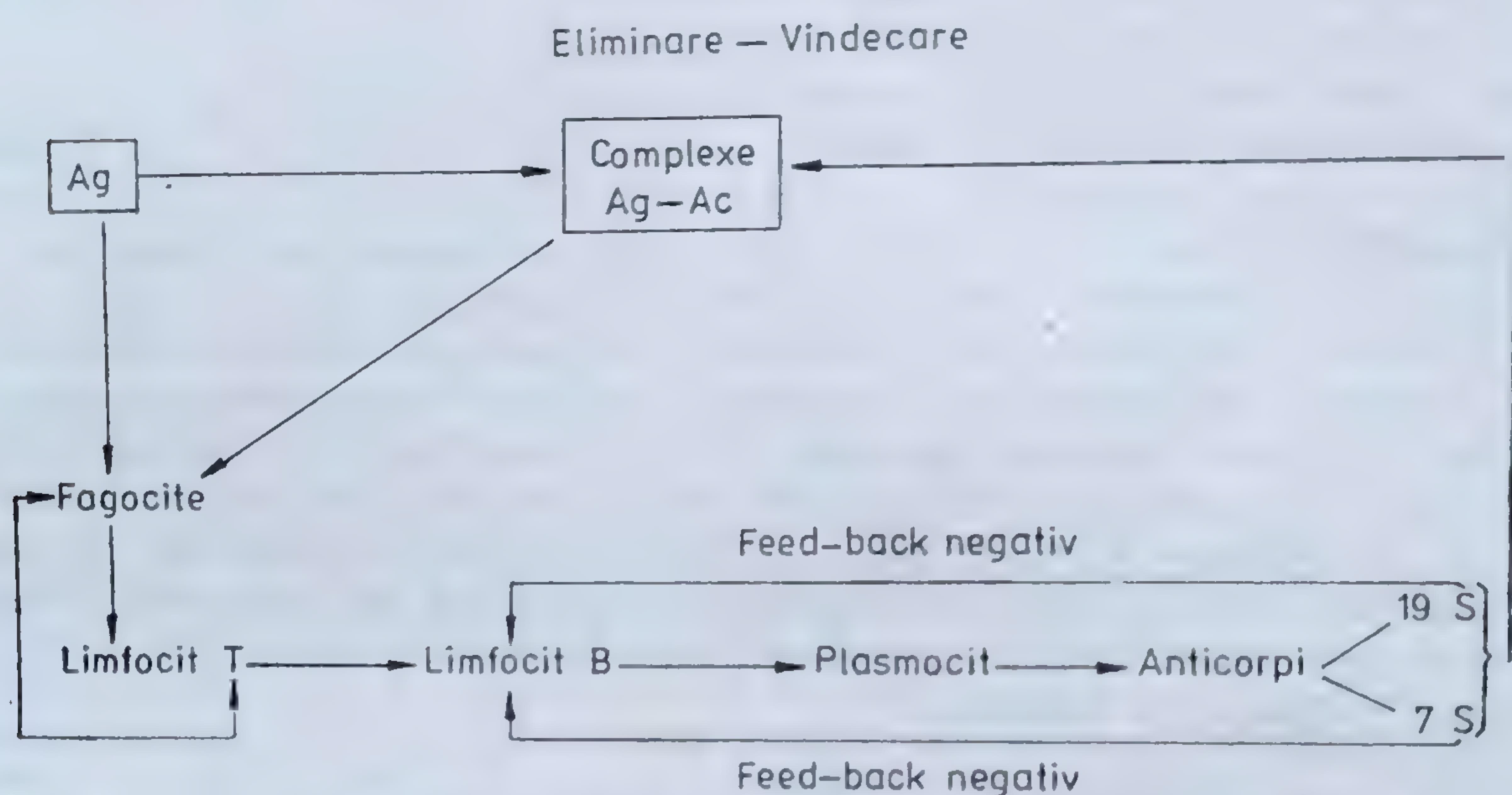


Fig. 17. — Schema răspunsului imun primar cu cooperarea celulelor imune și sistemele cibernetice de autoreglare (după Berceanu, 1975).

De remarcat că schema noastră cuprinde acei factori celulari care cooperează în răspunsul imun eficient: macrofagul, sistemul de celule T, sistemul de celule B și plasmocitul. Există conexiuni directe de stimulare și există feed-back-uri negative sau pozitive care declanșează și autoreglează în limite fiziologice pentru un răspuns imun eficient, evaluabil după rezultatele sale: 1) secreția de imunoglobuline anticorpi; 2) formarea de complexe imune antigen — anticorp; 3) fenomenul de clearance prin complement; 4) instalarea memoriei imunologice, ca informație imună stocată în sistemul de celule T și B, care vor putea declanșa astfel rapid un răspuns imun secundar față de o nouă stimulare antigenică. Ceea ce apare nou în schema actuală este diversificarea sistemului T în subpopulații cu funcții bine definite de Th, Ts, Tk⁴². Aceste subpopulații din sistemul T stau la baza răspunsului imun prin procese de stimulare sau de inhibiție specifică a limfocitelor B, care prin transformare în plasmocite vor secreta anticorpi specifici, aparținând unor clase diferite de imunoglobuline (v. cap. II E 3), capabile să blocheze antigenele circulante.

S-au arătat în cap. II modalitățile de reacție celulă — celulă sau prin secreție de limfokine în cooperările Th — Ts și Tk, precum și macrofag — T și macrofag — B și, invers, T — macrofag. Limfocitul B va răspunde prin secreție de anticorpi la activarea sa prin Th și prin sistarea secreției anti-

⁴² Th — celulă T-helper; Ts — T-supresor; Tk — T-killer (v. cap. II, A).

corpice la activarea prin Ts. Este foarte posibil ca efectele asupra lui B să se producă și prin reacția Ts — Th și invers, predominanța primului termen suprimînd efectul stimulator al lui Th, iar predominanța acestuia din urmă diminuînd efectul inhibitor al lui Ts.

Rolul complexelor imune, al tipului de anticorpi, al cantității, căilor de administrare, naturii și duratei de acțiune a antigenului vor determina intensitatea, durata răspunsului, precum și efectul tolerogen și paralizant al antigenului (Mitchinson, 1968; Katz, 1974; Rose, 1979). Acești factori complecși vor determina de asemenea producerea unui răspuns imun mediat prin anticorpi, prin celule, în care subpopulațiile de limfocite T sensibilizate, vor exercita un efect citotoxic sau de secreție a mediatorilor cu efect asupra macrofagelor ca MIF sau LIF (Gorski și colab., 1977). Răspunsul imun normal se declanșează prin recunoașterea antigenelor și se termină cu blocarea acestora în complexe imune (CI) antigen—anticorp, care sînt eliminate din circulație. Prin aceasta se asigură homeostazia și integritatea organismului datorită eliminării structurilor antigenice străine, în genere agenți patogeni; se realizează pe această cale funcția de apărare ca o componentă importantă a imunității clasice, definită ca funcție de apărare (v. cap. III, E). În schema din fig. 18 sînt detaliate interdependențele speciale de reacție care realizează fie răspunsuri imune prelungite, cu exces de anticorpi și CI, fie răspunsuri imune deficitare, cu efect tolerogen sau paralizant.

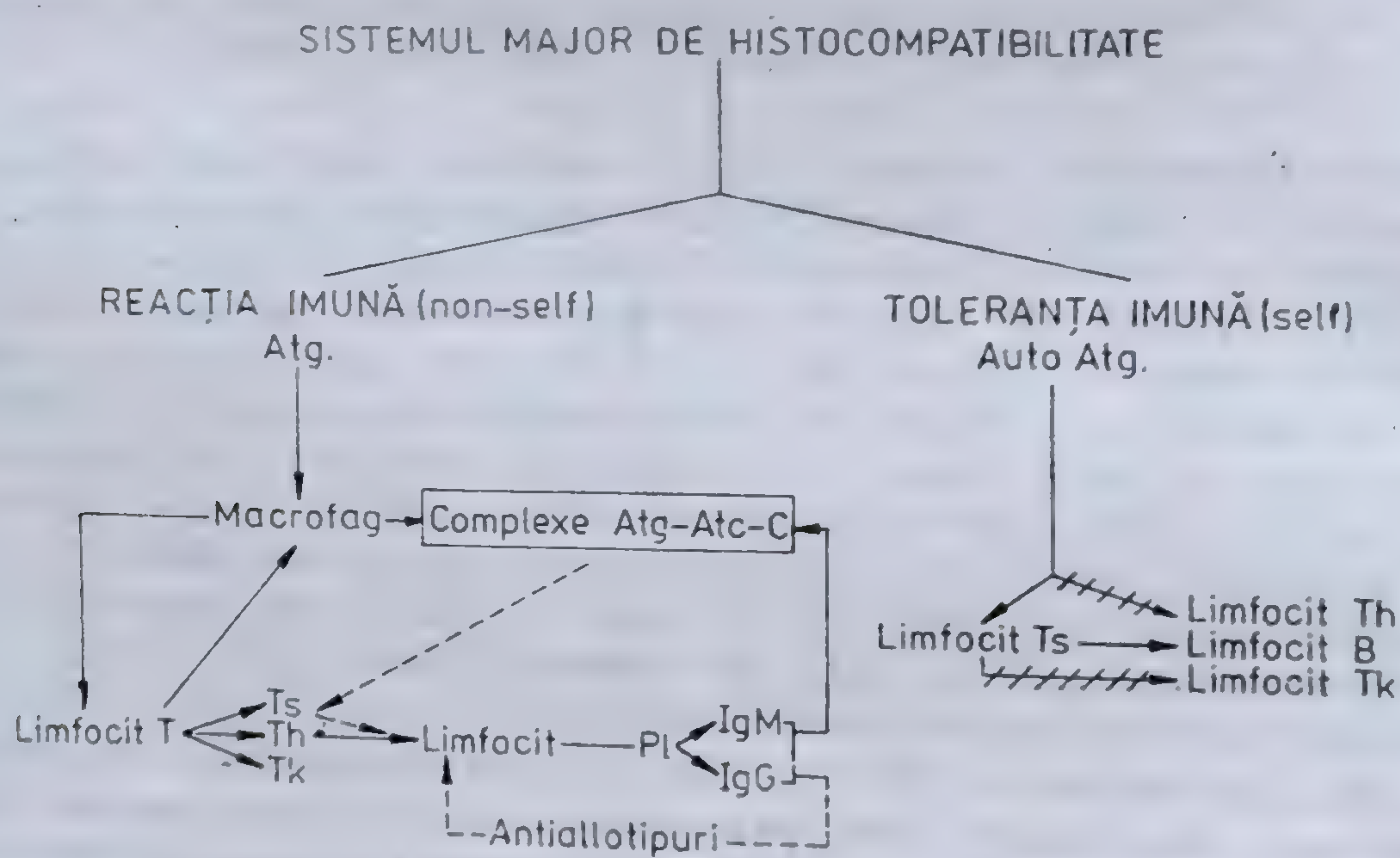


Fig. 18. — Schema conexiunilor răspunsului imun și a toleranței imunologice înăscute.

Date mai recente introduc în sistemul de control pentru sistarea răspunsului imun și sistemele de idiotipuri și anti-idiotipuri, de deosebită importanță biologică în sistemul de rețea imunologică a lui Jerne (1976). Nu există încă date care să dovedească rolul sistemelor idiotip — anti-idiotip în dereglările sistemului imun; este însă de presupus un rol al

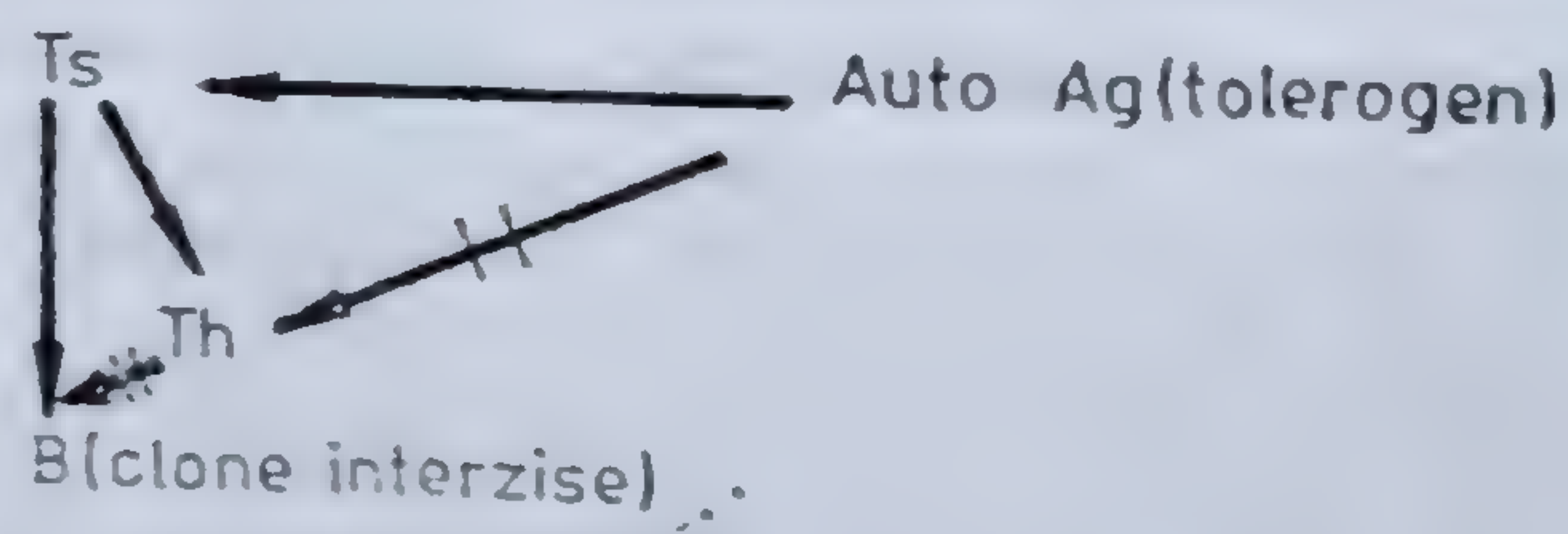
lor atit în sindroamele de deficit imun (exces de reacție anti-idiotip), cât și în bolile prin CI cu exces în formarea anticorpilor (deficit în producerea de anti-idiotipuri).



Sistemul imun conceput unitar, ca substrat celular și molecular al funcției imune generale, cuprinde pe lângă funcția de răspuns imun față de nonself și funcția de *toleranță imună* (v. cap. III, H). Se cunosc teoriile considerate clasice ale lui Burnet (1959), ale lui Medawar, Brent și Billingham (1956) asupra mecanismelor de instalare a toleranței imune *innăscute*, precum și a stărilor de toleranță sau paralizie imună *induse* artificial, prin diverse metode experimentale (Mitchinson, 1968).

Studiile recente asupra toleranței imune față de antigenele care se dezvoltă mai târziu, după maturarea sistemului imun din viața embrionară (antigenele spermatogonice, antigenele mielinice) sau față de antigenele zise sechestrate (antigenele din tractul uveal al ochiului) arată că toleranța imună față de antigenele self constituie o adaptare specială a răspunsului imun față de non-self (fig. 19). Ipotezele anterioare care susțineau că toleranța se menține atita timp cât antigenele sechestrate nu trec în circulație, deci nu intră în contact cu sistemul imun activ, nu se verifică prin analizele imunologice actuale (Rose, 1979). Numeroase cercetări experimentale și la om arată din contră că este necesară o anumită concentrație în limite „tolerogene” de self-antigene („tolerogen”) pentru menținerea lipsei de răspuns imun față de structurile acestor antigene. Așa cum se arată în fig. 19, o anumită concentrație de antigene menține active limfocitele Ts specifice față de aceste antigene, astfel că celulele B nu declanșează un răspuns imun prin autoanticorpi. Se poate astfel reactualiza teoria clonelor interzise ale lui Burnet (1959), reluată de Nossal (1975), dacă acceptăm că masa de celule B inactive față de antigenele self sînt clone „interzise” sau clone „în deleție”. Există însă cercetări care dovedesc și alte modalități de a inhiba răspunsul imun față de nonself. După Dayle și Weigle (1979), pe baza analizei modelelor experimentale de răspuns tolerogen față de self și non-self, toleranța imunologică innăscută sau dobîndită este posibilă prin trei modalități: (1) blocaj prin exces de antigene; (2) predominanță funcțională a subpopulației de limfocite Ts; (3) fenomenul de deleție clonală.

Fig. 19. — Schema menținerii toleranței prin anularea de răspuns autoanticorpice în cooperarea Ts cu clonele B în deleție.



De remarcat că, prin această ipoteză, dificultățile pentru explicarea toleranței innăscute față de self sînt înlăturate prin rezultatele cercetărilor asupra răspunsului imun față de nonself, adaptabile prin alte modele și la toleranța față de nonself. Cele două aspecte ale răspunsului imun sînt astfel asemănătoare în ceea ce privește structurile celulare și cooperarea lor. În răspunsul imun față de non-self condițiile homeostatice de adaptare la antigenele străine determină o predominanță a funcției de stimulare prin

limfocitele Th (fig. 18). În toleranța imunologică, condițiile adaptative filogenetice și ontogenetice fac să predomine funcțiile limfocitului Ts, care blochează răspunsul limfocitelor B, capabile să secrete autoanticorpi.

Dereglările homeostatice imune într-o ramură pot să determine un deficit funcțional în prima, ducând la instalarea bolilor prin deficit imun. Dereglarea în ramura a doua face să scadă toleranța imunologică și astfel masa de celule B (clonele interzise) va produce autoanticorpi.

Schemele astfel simplificate constituie o sinteză a numeroaselor cercetări actuale, multe dintre ele în aparență contradictorii, după diversitatea posibilităților de modelare experimentală. Ele conturează sistemele structurale imune a căror dereglare dă o explicație suficientă pentru clasificarea sindroamelor și bolilor clinice imunologice la om. Tot ele permit orientarea în posibilitatea de explorare celulară și umorală pentru diagnosticul unei boli imune, precum și în alegerea unui tratament pe baze biologice, cu promițătoare progrese în perspectivă.

C. Conexiuni ierarhice de comandă în SI

Sistemul de celule care constituie SI formează substratul morfologic denumit anterior ca SCI (Berceanu, 1975, 1977). Repartizarea în țesuturile imunologice a celulelor cu structură funcțională diferită este organizată după o ierarhie genetică și embrionară, în care se disting (fig. 20): *organe centrale de comandă* — timusul, bursa lui Fabricius (la păsări) și măduva osoasă, precum și țesuturile considerate la mamifere ca echivalente ale bursei lui Fabricius, sistemul limfoid al tubului digestiv; *organele periferice comandate* — ganglionii limfatici, splina și unele formațiuni limfoide de-a lungul tubului digestiv.

Sistemul limfoid are ca structură funcțională de bază ganglionul limfatic care conține în foliculii limfatici corticali limfocite B și în zonele paracorticale limfocite T (fig. 21); această diferențiere funcțională topografică conține în centrul germinativ ai foliculilor limfatici celulele germinative, *centroblastii* și celulele limfoide mature, *centrocitele* (Lennert, 1978; Lukes și Collin, 1974). În splină, limfocitele T sînt dispuse în tecile perivasculare, iar limfocitele B în foliculii limfatici periarteriolari. Formațiunile limfoide de-a lungul tubului digestiv de la amigdale la apendice, conțin cu precădere limfocite B. În măduva osoasă predomină limfocitele B, așezate fie în cuiburi laxe, fie în aglomerări cu caracter de foliculi limfatici, foarte abundente în stările de reactivitate imună sau autoimună.

În metodele de diagnostic imunologic examenele morfopatologice ale structurilor tisulare imune și analiza funcțională a celulelor limfoide T și B constituie acum metode curente de investigație, alături de multiple investigații serologice.

Întregul sistem imunologic, ierarhizat în organe limfoide centrale și periferice și componente imune umorale, este coordonat de genele cromosomiale, cu localizare legată de aceea a complexului major de histocompatibilitate (MHC). În cap. I, E s-au descris funcționarea acestui sistem și impor-

tanța sa în reglarea și dereglarea imunității. Coordonarea genică se exercită mai ales asupra antigenelor de suprafață în sistemele HLA și sistemul D și a receptorilor care reglează cooperarea imună în recunoașterea și reacția față de antigene a sistemelor limfocitare Th, Ts, macrofage și sistemul B. Prin cercetări *in vitro* și *in vivo* s-a dovedit că răspunsul imun nu este posi-

Fig. 20. — Schema ierarhiei organelor limfoide centrale și periferice sub comandă genetică para-HLA.

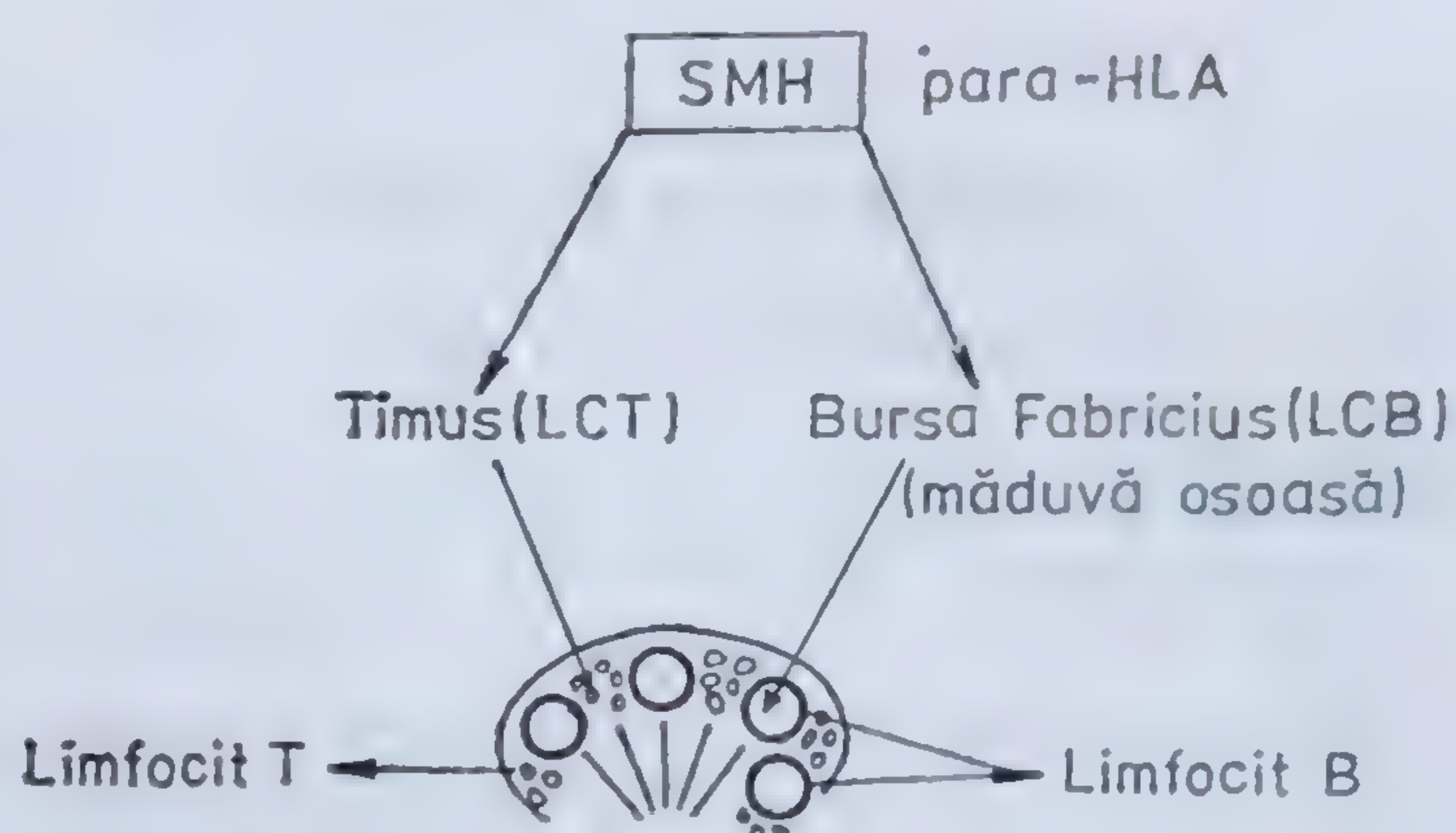
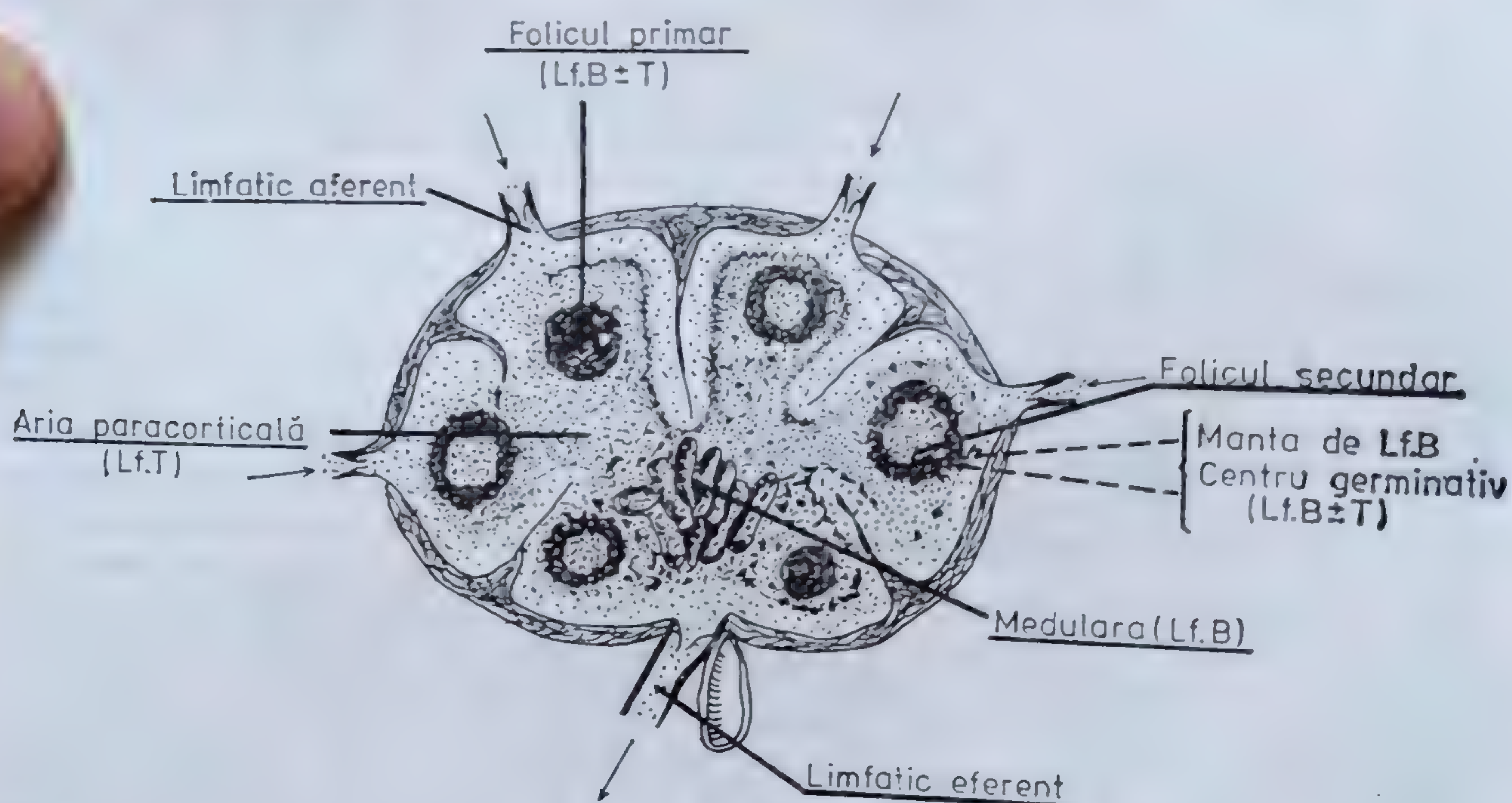


Fig. 21. — Structura funcțională a ganglionului limfatic (modificat după Guttman și Weissman, 1972).



bil decât prin cooperarea celulelor imune care aparțin aceluiași fenotip în sistemul HLA (v. cap. LI, C). Recunoașterea anumitor antigene, toleranța față de ele, ca și răspunsul imun variază de la o specie la alta, iar în cadrul speciei umane de la individ la individ. Se creează astfel o determinare genetică fenotipică pentru eficiența răspunsului imun sau pentru predispoziția la anumite boli imunologice.

Se poate conchide, pentru abordarea patologiei imune în capitolele următoare, că SCI cuprinde un sistem de celule cu funcții imunologice diferite care cooperează permanent în răspunsul imun și în toleranța imunologică, după o dependență genetică legată de structura antigenelor de transplantare. Eficiența răspunsului imun este rezultatul cooperărilor celulelor cu funcții imune și al produselor lor funcționale, limfokinele și

imunoglobulinele care se autoreglează într-un sistem cibernetic prin conexiuni directe și prin feed-back-uri pozitive și negative. Interrelația lor este legată de comanda genetică de care depinde modul specific de reacție imună printr-un program care asigură integritatea organismului prin eliminarea nonsell-ului și conservarea structurilor self.

D. Caractere generale ale patologiei imunității

Avînd în vedere definiția funcțională a imunității și a SI, ca și în lucrările anterioare, considerăm că cea mai potrivită abordare a patologiei imunității este cea care pornește de la alterarea funcțiilor SI: recunoașterea structurilor antigenice proprii și neproprii și prin aceasta alterarea celor două laturi funcționale, răspunsul imun și toleranța imună.

Alterarea genetică sau dobîndită a SI determină sindroamele și bolile întîlnite în clinică. Există încercări de a cantifica posibilitățile multiple de îmbolnăvire pornind de la un calcul de probabilitate a alterării unuia sau mai multor termeni care condiționează funcția imunologică. S-a ajuns pe această cale la un număr de 10^{11} posibilități de îmbolnăvire, care ar determina tot atîtea forme clinice de patologie imună (Berceanu, 1975). Desigur că, în prezent, numărul lor este mult mai mic, dar există posibilitatea ca prin lărgirea și adîncirea investigațiilor imune să se contureze tot mai multe entități clinice la om și animale. Studiul patologiei umane, dezvoltat pe plan mondial în special sub influența lui Good, Dixon, Miescher, precum și a școlii engleze (Halborow, Glynn, Coombs, Turk) și anterior a școlilor germană și elvețiană (Brunner, Cerotini, Vorlenger, Hitzig), a conturat bolile pe care le cunoaștem astăzi în clinică și a adîncit cunoștințele de imunologie fundamentală. Paralel cu cercetările experimentale, mai ales de imunogenetică, cercetările clinice cu ajutorul metodelor imunologice actuale au conturat „experimente ale naturii”, considerate de Good (1976) de o importanță fundamentală pentru cunoașterea funcțiilor și structurilor aparatului imun celular și molecular. Trebuie să amintim că noile concepte trasate în patologia experimentală de către Burnet în Australia și de către Medawar și colaboratori în Anglia, iar în domeniul codului genetic de către Monod și Jacob în Franța, au constituit linii de dezvoltare și pentru cercetările clinice. În pofida unor discuții controversate recente privind valabilitatea în clinică a datelor de imunologie fundamentală (Good, 1976), legătura dintre imunologia experimentală și cea clinică este calea cea mai prețioasă pentru a se ajunge la cunoștințe obiective de imunologie fundamentală cu implicații în clinica umană.

La noi în țară cercetările clinice cu implicații teoretice și practice au început încă acum 25 de ani în Institutul Dr. Cantacuzino și clinicile medicale (Bruckner, Berceanu, Ciobanu, Fodor, Purice etc.). În ultimii 10—15 ani se poate spune că în țara noastră a pătruns o linie de gîndire imunologică în multe specialități medicale clinice, cu rezultate foarte prețioase în diagnosticul și tratamentul multor afecțiuni acute și cronice cu caracter de autoîntreținere, considerate ca boli ale sistemului imunitar. În cadrul

acestora trebuie adăugat domeniul afecțiunilor alergo-anafilactice, bine dezvoltat mai ales prin cercetările lui Radu Păun și I. Gr. Popescu și ale lui Seropian și colaboratori.

E. Căile de îmbolnăvire a SI și clasificarea bolilor

Considerînd SI ca un sistem unitar cu efectori în circuitul funcțional bine delimitat, într-o clasificare simplă bolile imune se pot împărți :

A) Boli ale răspunsului imun

— Răspuns imun în exces — Boli anafilactice

— Boli hiperimune (complexe imune)

— Răspuns imun în deficit — Deficit în limfocite T
Deficit în limfocite B

— Deficit complex

— Deficit în sistem macrofagic

B) Boli ale toleranței imune — Prin antigene fără toleranță (sechestrare) (tip tiroidită autoimună) Prin ruperea toleranței imune (tip AHAI)

1) Bolile răspunsului imun sînt determinate fie de alterarea în deficit a funcției de recunoaștere și de eliminare a antigenelor străine, fie de alterarea în exces a acestor funcții. Schematic, procesele sînt asemănătoare cu cele de alterare a altor funcții homeostatice ale organismului, de exemplu tensiunea arterială unde pot surveni sindroame fie prin deficit (hipotensiunea arterială), fie prin exces funcțional (hipertensiunea arterială).

Deficitul funcțional a fost recunoscut odată cu descrierea primelor cazuri de agamaglobulinemie, atît în formă simplă, ca boală prin lipsă de anticorpi de tip Barandum, cît și în formă complexă, de tip elvețian, ambele delimitate după 1950. Agamaglobulinemia de tip Barandum este condiționată de deficitul funcțional și cantitativ al limfocitelor B, cu aplasmocitoză tipică și cu deficit de secreție a anticorpilor. Tipul elvețian este determinat de alterarea morfofuncțională concomitentă a sistemelor B și T, ajungîndu-se la alterările importante ale parametrilor imunologici, scăderea de Ig și a masei de limfocite din sângele periferic și din zonele topografice respective din ganglionii limfatici, măduva osoasă și splină. Este sindromul denumit limfocitofizie cu deficit global imun, anticorpice și celular, ambele sisteme limfoide T și B fiind deficitare. Complexitatea

acestui sindrom a fost mai bine recunoscută după descrierea deficitului izolat al sistemului T, care apare ca un sindrom de *aplazie timică* (Di George, 1963). Asocierea sindromului Di George cu sindromul de agamaglobulinemie Barandum determină sindromul complex de deficit imun global T și B, limfocitofizia totală sau agamaglobulinemia elvețiană cu unele tipuri considerate ca X-linked.

Pornind de la aceste trei tipuri de deficit imun s-au descris și se descriu aproape în fiecare an noi tipuri rezultate din carența umorală sau celulară a factorilor din circuitul imun sau din combinația acestora. La capitolul de boli prin deficit imun vor fi conturate formele importante cunoscute cu etiopatogenia lor.

De la început trebuie precizat că fiecare din aceste forme clinice pot fi *genetice* sau *dobândite*, primare sau secundare. Infecțiile virale, patologia malignă a SCI (limfoamele, mieloamele, leucemiile limfoide) pot să determine sindroame imunologice deficitare fie simple, ca agamaglobulinemia, fie complexe. Condițiile de îmbolnăvire și aspectul clinic impun o anumită selecție a metodelor de investigație imunologică, care să permită precizarea alterării de bază și consecințele acesteia asupra factorilor imunologici.

Stările de hiperfuncție a SI au fost conturate inițial de noi (Berceanu, 1968), ca o necesitate didactică de primă orientare în patologia imună pentru explorarea umorală și morfologică a unor grupe de boli foarte frecvent întâlnite în clinică. Este vorba de *bolile prin complexe imune* în care sistemul celular imun rămâne într-o stare hiperfuncțională, prelungită uneori pentru toată viața. În aceste stări răspunsul imun față de nonsell este neeficient, în sensul că nu poate să elimine antigenele care au invadat organismul. Prezența continuă și uneori proliferarea antigenelor va menține un răspuns imun permanent cu hiperplazia generală a SCI; în mod continuu vor fi generate anumite clase de Ig anticorpi, care vor trece în circulație și în contact cu antigenele vor genera CI. Cînd acestea nu pot fi eliminate din organism din cauza unor anumite raporturi de concentrație antigen-anticorp, are loc precipitarea lor ca macroagregate, care determină leziunile bine cunoscute prin CI.

La înțelegerea mecanismului leziunilor prin CI au contribuit studiile asupra fenomenului Arthus, ca leziune tipică de hipersensibilizare imediată (v. cap. III, B3), în care animalul imunizat cu un antigen răspunde rapid la o nouă injecție intracutanată de antigen printr-o inflamație; histologic se constată leziuni de endotelită cu citodiabază de leucocite care dislocă capilarul și formează o aglomerare perivasculară. Concomitent, prin activarea coagulării, se formează un cheag, care prin obstrucția vasului poate să determine o ulceratie locală.

În cap. VI, A vor fi precizate dereglările imune care explică starea de hipersensibilizare a SCI, cu răspuns imun neeficient, însă cu formare de anticorpi și de CI (fig. 22). Amintim că, încă din 1968, am insistat asupra legăturii dintre starea de deficit imun bazal și hiperfuncția imună, cu consecințele ei lezionale prin CI (fig. 23). În această ipoteză — confirmată de cercetările actuale și în special de lucrările de după Congresul de imunologie de la Brighton (1974) — un deficit imun global sau selectiv pentru și CI să fie defectivă, astfel că persistența acestora generează formarea de noi CI și menținerea permanentă a stării de hipersensibilizare. Schema

noastră inițială (1968), elaborată pe baza cunoștințelor imunologice de atunci, poate fi completată prin schema din fig. 24, în care deficitul imun, se explică pe baza interrelațiilor noi care reglează un răspuns imun eficient.

În cadrul bolilor prin exces de răspuns imun am introdus și menținem bolile prin anafilaxie locală sau generală : urticaria, rinita alergică, astmul bronșic și alte echivalențe clinice anafilactice. Alterările din aceste afecțiuni, în care există și o determinantă genetică, sînt tot consecința unei reacții antigen—anticorp însă fără leziuni de tip Arthus, ci cu exsudate rezultate din reacțiile vasomotorii prin eliberare de mediatori chimici de tipul histaminei. Antigenele sînt în general fixate pe anumite țesuturi (mucoasa nazală, derm, hipoderm, mucoasa bronșică), iar anticorpii sînt de tip IgA sau IgE (*reagine*) și se fixează pe antigenele tisulare în reacția de șoc anafilactic local. Consecința reacției este eliberarea de mediatori chimici vasoactivi, care dau fenomenele exsudative urticariene, cutanate sau bronșice. Patogenia dereglărilor este mai complexă, incluzînd alterarea calitativă genetică a sistemului complement și a IgE reaginice. În literatura românească sînt cunoscute lucrările asupra fiziopatologiei clinice a bolilor anafilactice atopice (Popescu, 1968, 1975; Păun și Popescu, 1976; Seropian, 1977). S-a dovedit însă și în aceste stări o tulburare de deficit imun care condiționează persistența anumitor antigene sensibilizante (Foolfill, 1974).

Am denumit mai demult (Berceanu, 1968) bolile prin exces de răspuns imun ca boli alergo-anafilactice, termen care se poate menține pentru patologia clinică, însă defalcînd atît grupul de boli alergice de hipersensibilizare, care au la bază leziunile prin CI de tip Arthus, cît și grupul bolilor anafilactice propriu-zise; acestea sînt consecința tulburărilor vasoactive prin mediatori chimici ce se eliberează prin reacția anticorpilor reaginici cu antigenele fixate pe țesuturi. În clasificarea leziunilor imunologice după Gell și Coombs, acestea sînt considerate ca leziuni de tip I, pe cînd cele prin CI ca leziuni de tip III.

Cu toată diversitatea lor, bolile prin exces de răspuns imun cu antigene străine au un mecanism de producere similar. Clinicianul se va orienta pentru o încadrare corectă căutînd să determine natura antigenelor și tipul stării de hipersensibilizare, cu producerea de CI sau de mediatori chimici; pe cît este posibil, deficitul imun de bază va fi căutat în relația limfocite T — B, în producerea de Ig sau în disfuncția complementului, ceea ce va permite precizarea diagnosticului și a tratamentului profilactic și curativ.

2) Bolile toleranței imunologice înnăscute, domeniu foarte larg și polimorf, sînt determinate de alterarea funcțională și structurală a celei de-a doua ramuri a SI.

Alterările toleranței imune înnăscute, funcție care asigură integritatea structurilor celulare și subcelulare proprii, determină grupul mare de boli cunoscute ca *boli autoimune*. Condiții foarte variate produc o dereglare de „absență” a răspunsului imun față de antigenele self, astfel că se instalează în locul toleranței imune un răspuns imun activ, cu producere de anticorpi față de structurile proprii, autoanticorpi. Cum antigenele proprii în aceste condiții patologice declanșează un răspuns imun complet care se autoîntreține, rezultă o sensibilizare a sistemului T, cu acțiune citotoxică, iar prin reacția autoanticorpilor cu autoantigenele se produc CI. Efectul

patologic pe structurile proprii se produce astfel printr-un mecanism dublu, prin acțiunea directă a limfocitelor Tk și prin acțiunea CI. În clasificarea lui Gell și Coombs, leziunile celulare și tisulare sînt de tip II (prin anticorpi), de tip III (prin CI) și de tip IV (prin limfocite citotoxice), la care se adaugă și leziuni de tip anafilactic I ca în boala lupică.

Va fi evidențiat ulterior rolul complementului fixat pe CI, sau activat direct, atît în leziunile prin CI de hiperimunizare cu antigene nonsell, cît și în leziunile autoimune cu reacții celulare anticorpice față de antigenele proprii.

F. Leziunile celulare primare imunologice

Substratul organic principal de boală imunologică îl constituie leziunile organelor și celulelor care constituie SI. Din acest punct de vedere termenul de SCI, care se referă la componentele celulare, este cel mai potrivit. Dacă metodele histologice obișnuite nu detectează totdeauna acest substrat morfologic, explorările speciale pentru structurile funcționale (membranele celulelor interne și externe, aparatul ergastoplasmic, markerii de suprafață) pun în evidență acest substrat lezional. După tipul imunologic de boală, alterări ale sistemelor T sau B, ori ale macrofagelor trebuie cercetate în toate compartimentele topografice: sisteme centrale (timusul și măduva osoasă, cu echivalentele lor pentru sistemul T) sau periferice (ganglionii limfatici, splina, sângele periferic). Alterările sînt decelabile cantitativ, în exces sau în minus, și calitativ (prin metode imunologice speciale, ca imunofluorescența, se pot evidenția alterări ale markerilor de suprafață).

Cele mai caracteristice modificări cantitative ale aparatului imun se întîlnesc în deficitul imune de natură genetică, dar și în unele dobîndite, cum este cazul proliferărilor maligne ale SCI.

În deficitul imun de tip T explorările arată o scădere a numărului de limfocite totale în sângele periferic, cu o diminuare pînă la dispariție a limfocitelor T. Explorările topografice arată o atrezie a timusului, cu diminuarea pînă la absența totală a timocitelor. În ganglionii limfatici și în splină este caracteristică hipo- sau aplazia limfoidă în zonele specifice, respectiv paracortice în ganglioni, și perivascular în splină. În deficitul de tip T din limfoproliferările maligne în ganglioni și splină se constată o înlocuire a limfocitelor T din zonele topografice specifice printr-un țesut de granulație în cazul bolii Hodgkin, iar în leucemia limfatică cronică o valoare relativă limfocitelor B, care face să diminueze în sângele periferic.

În deficitul imun de tip B, cum este agamaglobulinemia, se remarcă absența totală a foliculilor limfatici, care contrastează cu bogăția de limfocite din ariile paracortice, cu limfocite T. Măduva osoasă este săracă în limfocite, nu conține centri germinativi, iar plasmocitele lipsesc complet chiar în stările de stimulare imună de tip B, ca pneumonia bacteriană sau vaccinarea antimicrobiană.



Fig. 22. — Leziuni prin complexe imune de tip fenomen Arthus.

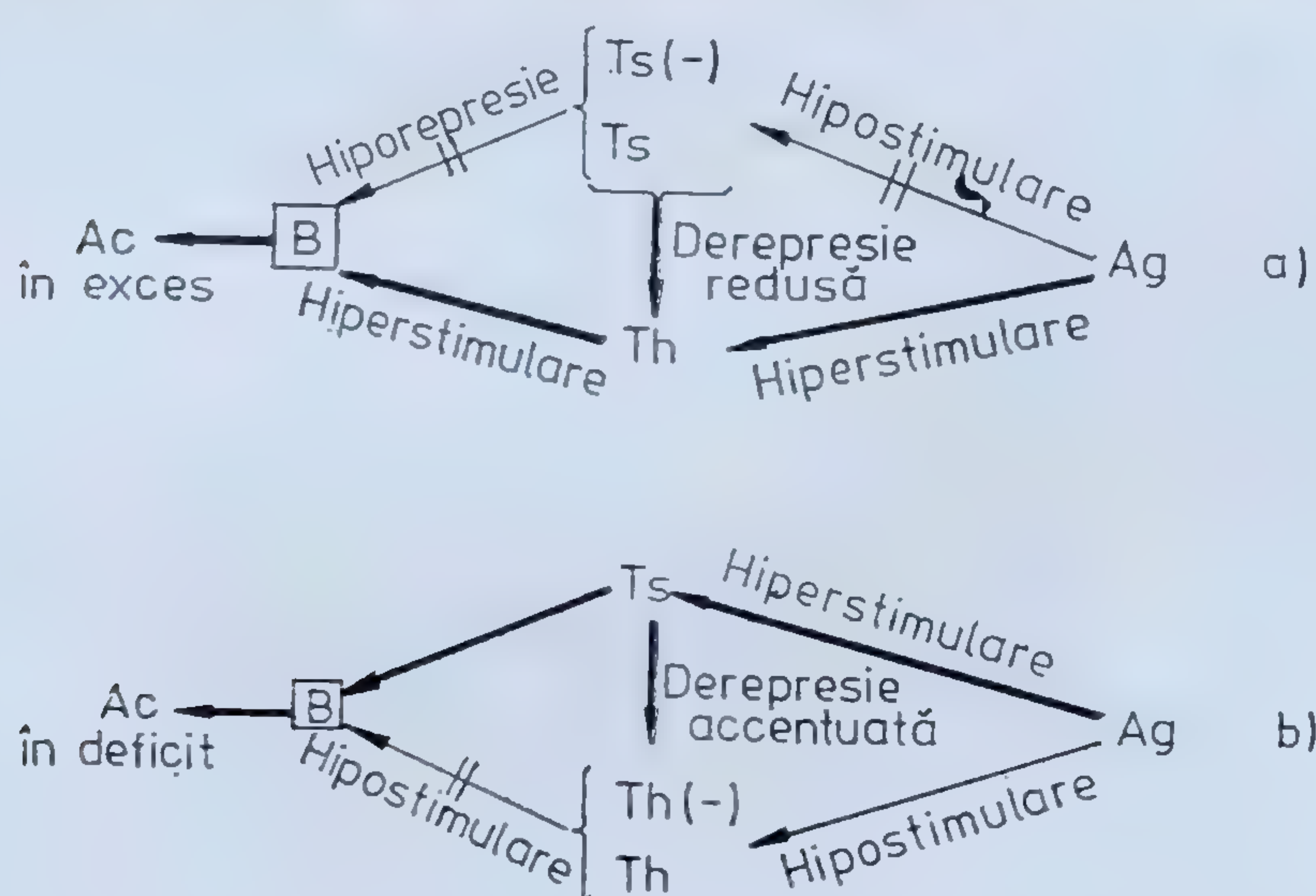


Fig. 23. — Dereglarea răspunsului imun cu hiperstimulare în sistemul B și exces de anticorpi (a) și hipostimulare în sistemul B cu deficit de anticorpi (b).

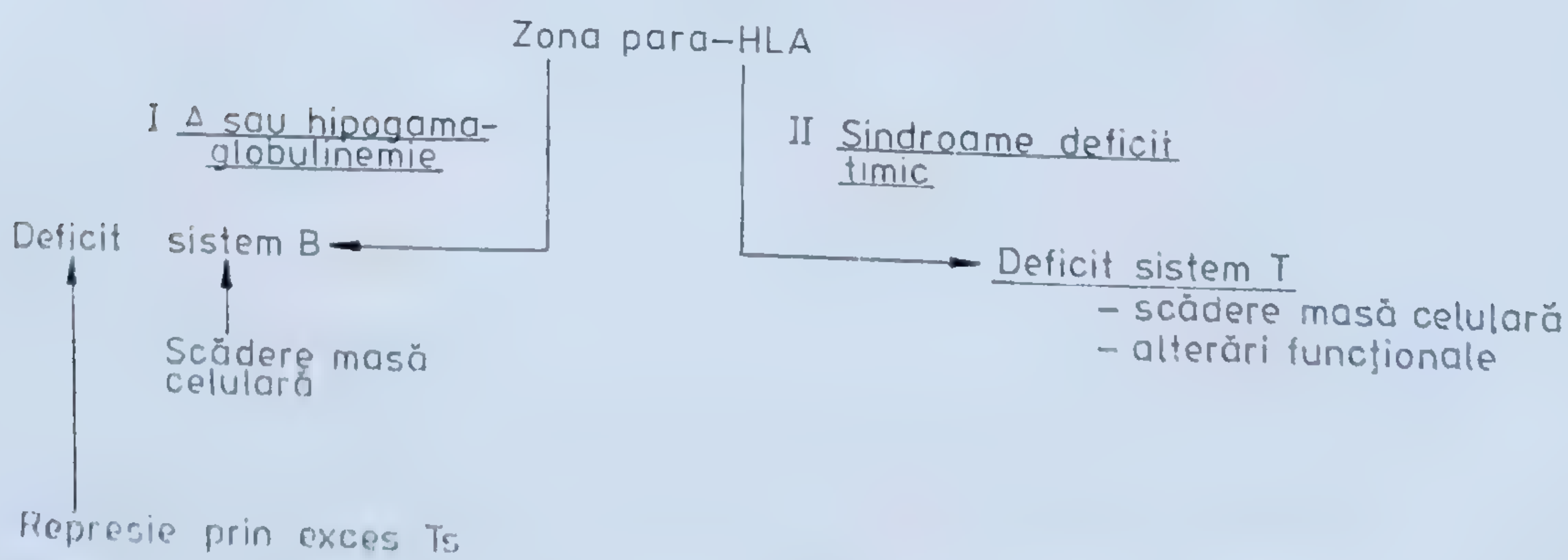


Fig. 24. — Schema globală a deficiențelor imune prin dereglarea sistemelor T și B.

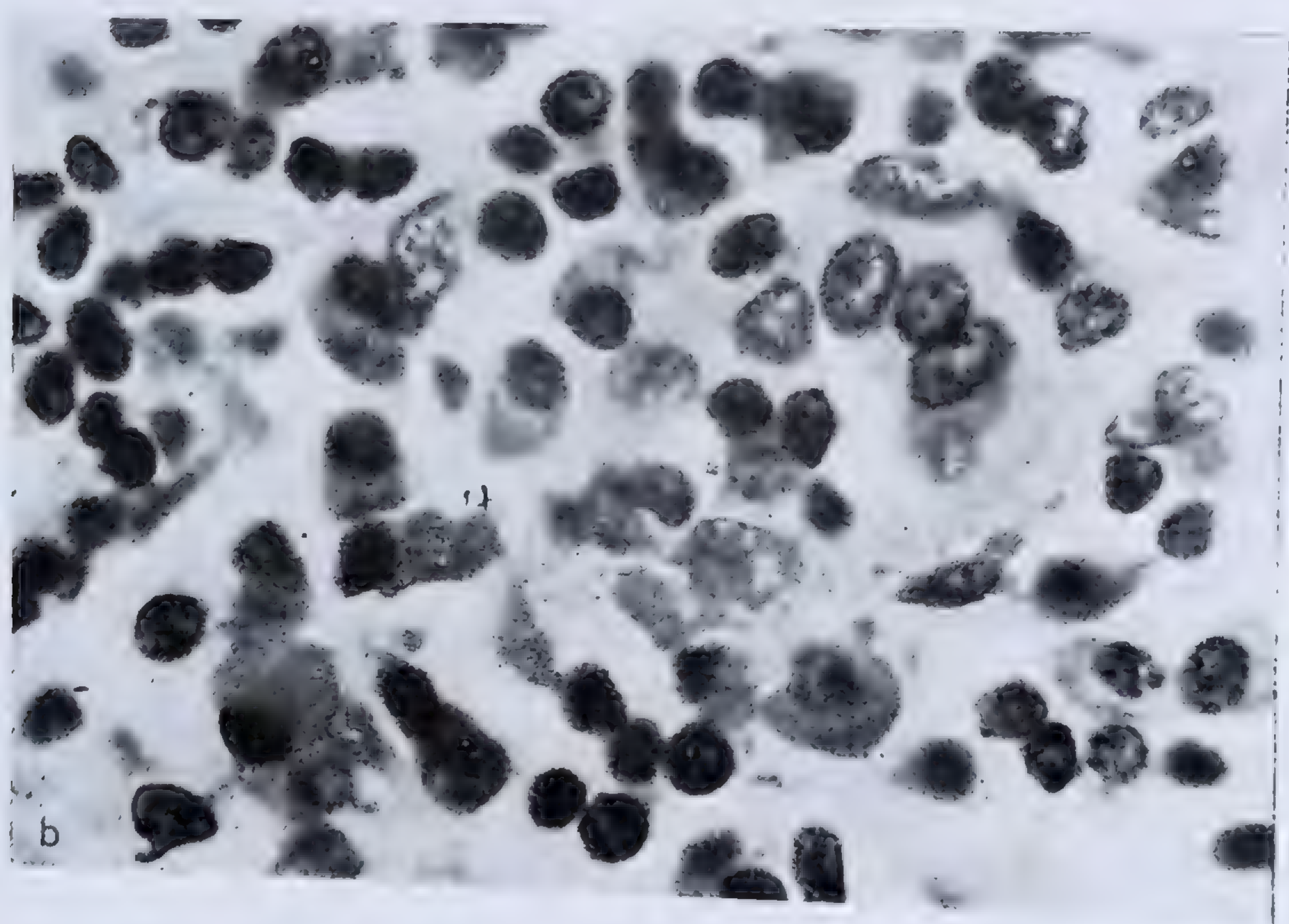
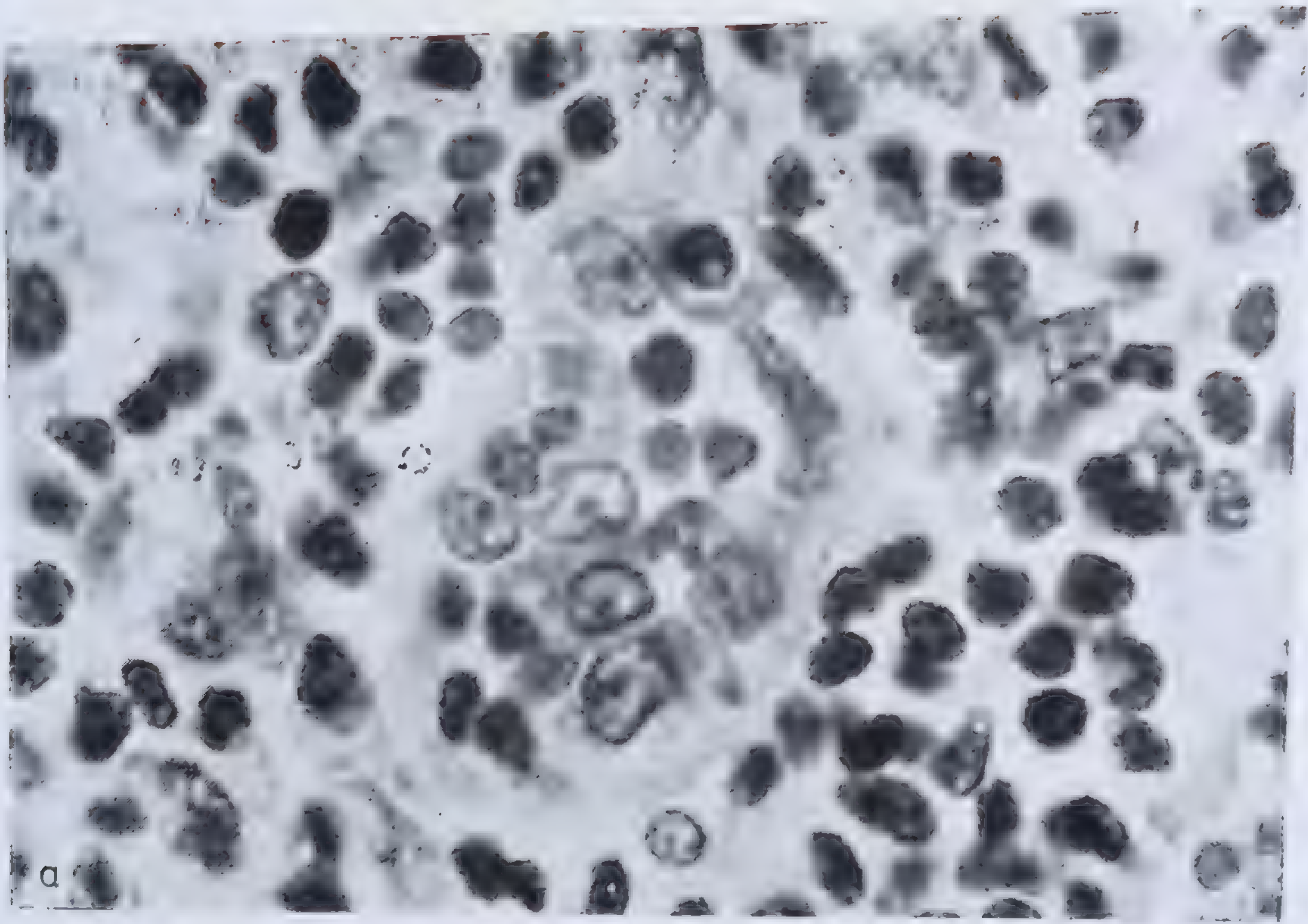


Fig. 25 a,b

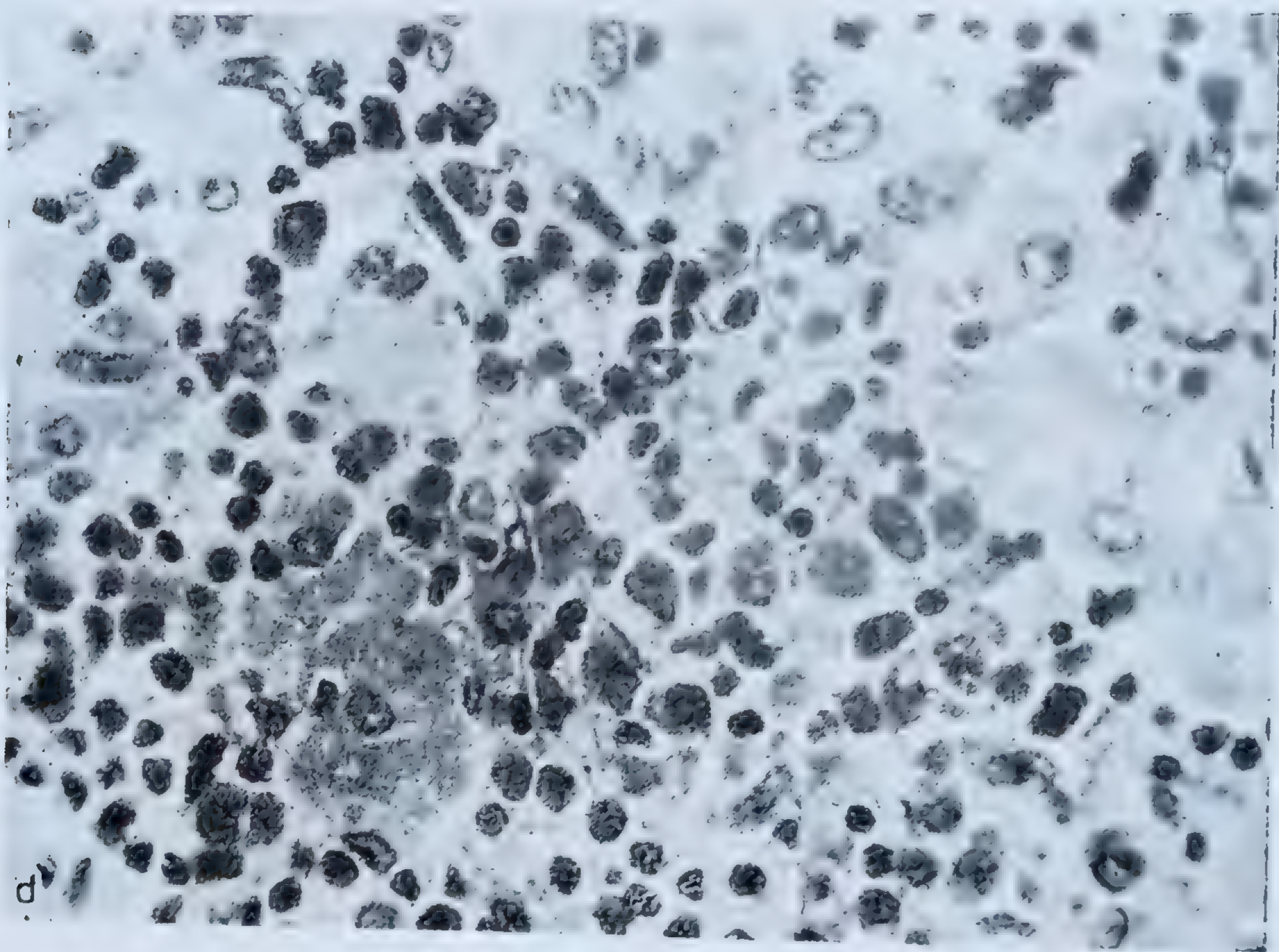
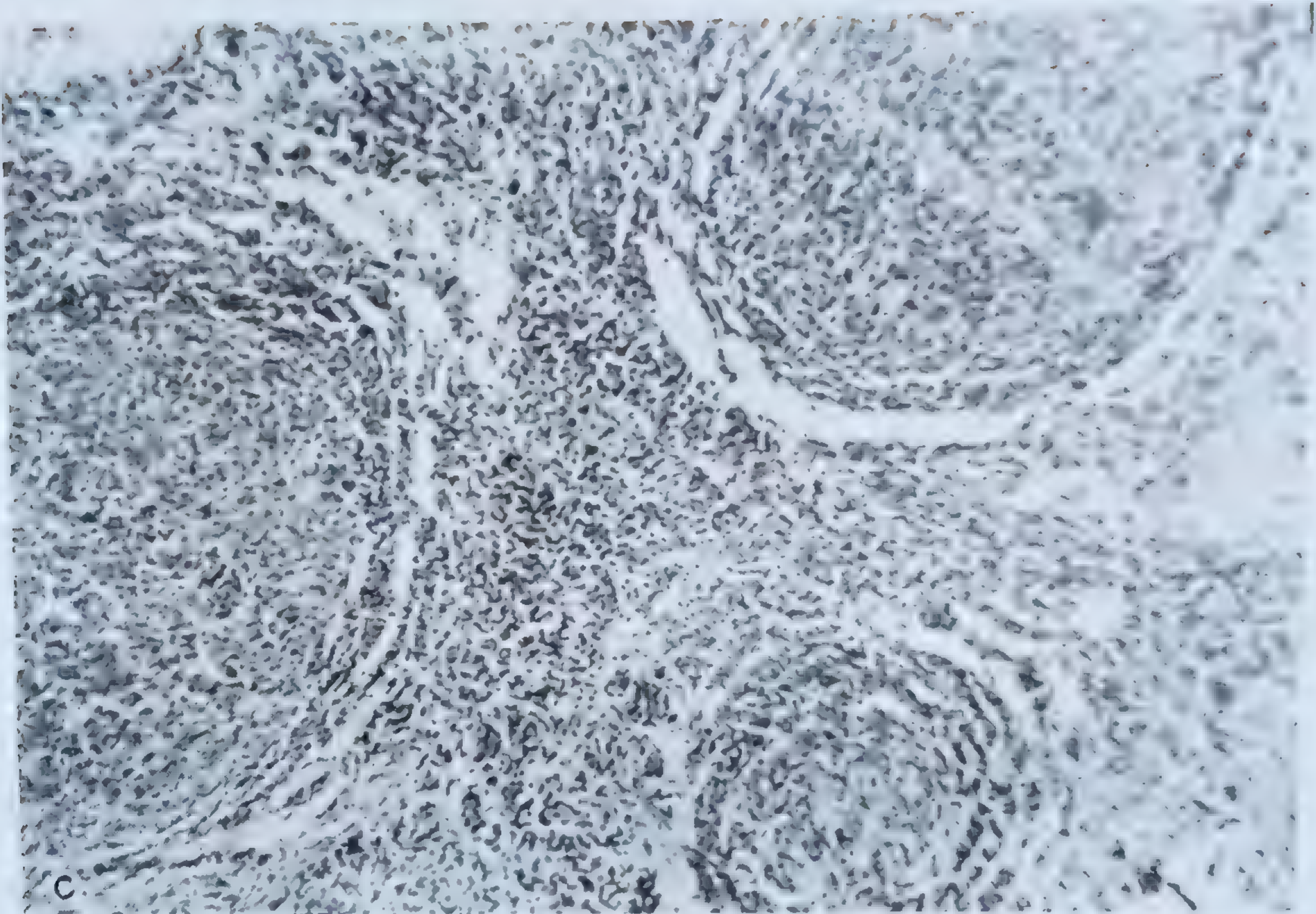


Fig. 25. - Imagini de reacție hiperplazică imunoreactivă în ganglion: endotelio-
angeli hiperplazică (a); endotelită și infiltrație plasmocitară (b); hiperplazie
foliculară (c); infiltrație epitelioidă (d).

În singele periferic scăderea generală de limfocite B este mai puțin evidentă, întrucît masa de limfocite B este obișnuit mult mai mică față de limfocitele T. Explorările speciale imune asupra markerilor specifici pentru limfocitele B arată însă scăderea pînă la dispariție a acestora.

Alterările sînt caracteristice în boala prin lipsă de anticorpi, congenitală, dar se întîlnesc și în limfoproliferările maligne cu celule histiocitare, cu celule blastice nediferențiate de tip imunoblastic și în limfoproliferările mai rare, de tip T, ca în leucemia limfoblastică acută de tip T, sindromul Cézary și micosis fungoides. De remarcă, în limfoproliferări, posibilitatea ca un sindrom de hipogamaglobulinemie globală sau selectivă să fie însoțit de o proliferare cu caracter malign a unei linii celulare limfoide diferențiată sau nediferențiată. Clasificarea nouă a limfoamelor maligne, propusă de Lennert (1975, 1978), distinge limfoame de țesut imunoblastic și imunocitar în care celulele diferențiate, imunocitele, sau slab diferențiate, imunoblastele, proliferază malign, alterînd secreția de Ig. Apar astfel defecte globale de secreție pînă la agamaglobulinemie sau, din contră, secreția unui component Ig monoclonal, în genere de tip IgM. Proliferările maligne limfocitare și plasmocitare cu hipogamaglobulinemie globală au la bază incapacitatea de asamblare a lanțurilor grele sau ușoare, determinînd sindroamele de limfoame cu lanțuri ușoare sau lanțuri grele. În toate aceste situații, independent de profilul de deficit imun umoral, cu scăderea anumitor clase de Ig și creșterea altora, substratul morfologic este totdeauna proliferarea sistemului limfoid la anumite nivele de diferențiere. Boala Waldenström cu hiperproducere de IgM și mielomul plasmocitar cu hiperproducere de IgG, IgA sau lanțuri ușoare se încadrează în grupul de *gamopatii monoclonale* cu caracter malign ca forme speciale de boli prin deficit imun secundar. Termenul lui Osserman de displazie plasmocitară este foarte potrivit pentru boala mielomatoasă în care proliferarea plasmocitară displazică și malignă determină un deficit imun caracteristic.

În deficitul imune globale cu atrezia congenitală a ambelor sisteme imune — T și B — este caracteristică aplazia ambelor zone topografice în ganglionul limfatic și în splină. Cele două organe limfoide prezintă o structură colageno-vasculară cu hiperplazie de celule histiocitare, macrofage, celule endoteliale, sinusoidale.

În sindromul congenital de deficit imun global sever există o atrezie timică, alături de scăderea limfocitelor din măduva osoasă și de o scădere globală a limfocitelor periferice, constituind starea de alimfocitoză. Termenul de *limfocitofizie* sau de atrezie limfatică globală este de asemenea foarte caracteristic. De amintit că în reacția grefei contra gazdei, care apare în grea alogenă de măduvă osoasă sau de timus, limfocitele grefate activate distrug aparatul limfoid al primitorului și condiționează de asemenea un sindrom sever de deficit global T și B, în genere ireversibil și fatal.

În celelalte boli imune (v. cap. VI), prin exces de răspuns imun și în special prin CI, leziunile în sistemul limfoid constau dintr-o proliferare polimorfă și difuză în toate organele imune (fig. 25).

Studiul funcțiilor imune din bolile autoimune arată deviații complexe în cooperarea imună, care duc la o diminuare a limfocitelor din

subpopulația Ts specifică pentru antigenelor proprii și la o proliferare a clonei specifice de limfocite B secretoare de autoanticorpi.

În sindroamele autoimune care apar în limfoproliferările maligne se pot întâlni stări de deficit imun global față de antigenelor nonself, care se asociază la deficitul de toleranță față de antigenelor self. Substratul morfologic în organele imune, cum s-a semnalat mai sus, este de proliferare monomorfă, limfoidă sau plasmocitară, în grade variate de diferențiere imună, blocată prin procesul malign (Lukes, 1974).

G. Leziunile imunologice secundare

Din punct de vedere lezional, o boală imunologică se definește prin: (1) leziuni primare ale aparatului celular al imunității, în componenta celulară și în componenta moleculară; (2) leziuni secundare, determinate de alterările funcționale ale aparatului imun, care apar ca o consecință patologică a primelor.

În unele boli imune, ca în cele prin deficit imun, predomină și au pondere în diagnostic leziunile primare: atrofia timică, aplasmocitoza medulară, scăderea de limfocite T circulante etc. În alte boli imune, și în special în cele prin CI și autoimune, leziunile primare sînt în genere nespecifice, pe cînd leziunile secundare sînt diferențiate de la un sindrom la altul și constituie parametrii morfologici și imunobiologici de diagnostic. Se poate concepe că aparatul imun dereglat în structurile lui primare determină leziuni în anumite compartimente care constituie o anumită boală imună. Pentru diagnostic, investigațiile trebuie îndreptate spre explorarea atât a leziunilor din organul sau celulele-țintă, cît și a factorilor care produc aceste leziuni secundare. Astfel, într-o boală imună sanguină, ca anemia hemolitică autoimună sau purpura trombopenică idiopatică, efectul lezional constă din scăderea masei de globule roșii sau a trombocitelor. Factorii imunopatologici cauzali sînt autoanticorpii antieritrocitari și anti-trombocitari, care trebuie cercetați prin metode specifice.

În LED, leziunile țintă sînt mai polimorfe: structuri nucleoproteice rezultate din acțiunea factorului antinuclear care determină apariția corpurilor hematoxilinici; leziuni renale, vasculare și cardiace, cu caracter de degenerescență fibrinoidă ca în orice boală de collagen, consecință a agresiunii inflamatorii prin complexe imune. Diagnosticul va urmări punerea în evidență a leziunilor nucleare prin fenomen lupic: leziunile de „wire loop” glomerulare prin puncție renală și factorul specific serologic antinuclear din circulație și din leziuni prin imunfluorescență.

Alterările primare sînt numai proliferări nespecifice în organele limfoide; explorările imune specifice pot arăta însă și dereglări complexe cu hipergamaglobulinemie, scăderea C3 și apariția de autoanticorpi. Explorările prin metode ca microscopia electronică și imunfluorescența pun în evidență prezența de CI, în genere cu complement și mai rar cu structuri autoantigenice. Se asociază totdeauna, ca în orice leziune prin CI, leziuni inflamatorii de endotelită, aglomerări de leucocite, depunere de fibrină prin activarea coagulării. Această activare a coagulării în bolile prin CI sau prin acțiunea directă a autoanticorpilor față de structurile

reticulare din membranele bazale constituie o caracteristică a leziunilor imune în capilar și stau la baza multor sindroame care însoțesc aceste boli : hemoragii sau tromboze vasculare, locale sau difuze, hipercoagulare cu manifestări tromboembolice sau coagulare intravasculară diseminată, uneori greu de diferențiat de leziunile din purpura trombotică trombocitopenică. Pot surveni însă și tulburări de fibrinoliză în stările în care balanța hemostază — fibrinoliză este tulburată prin hiperactivarea sistemului fibrinolitic.

Un sindrom particular al bolilor autoimune sau hiperimune determinat de macroagregatele de complexe imune îl constituie sindromul de *crioglobulinemie*. Aglomeratele imune, cu sau fără complement, în genere cu factori imuni specifici, factor reumatoid, factori antinucleari, Ig cu caracter de crioaglutinine hemolitice, fracțiuni de complement, precipită în vasele mici determinând leziuni de tromboză și necroză cutanate și viscerale. Analiza aparatului imun primar poate să arate o proliferare limfoplasmocitară malignă sau o proliferare imună reactivă, polimorfă, cu hipergamaglobulinemie policlonală. Analiza imunochimică pune în evidență alterări disgamaglobulinemice variate, cu Ig în exces sau în deficit, și în genere prezența de autoanticorpi specifici pentru o anumită boală imună. Criopatiile constituie un capitol de patologie de graniță, cu o îmbinare de leziuni primare și secundare, specifice și nespecifice. Se poate pune în evidență o stare de deficit imun de tip B, T sau chiar un deficit macrofagic, care determină persistența antigenelor și prin aceasta o hiperstimulare cu formare de CI. Autoîntreținerea limfoproliferărilor reactivate prin hiperstimulare rupe cooperarea T—B de toleranță imună și duce la o boală cu caracter autoimun. În genere, acest cerc vicios se termină cu o proliferare monomorfă în organele limfoide sau malignizate sau cu o proliferare de graniță de multe ori greu de diferențiat de prima.

H. Model de clasificare a leziunilor imunologice

În capitolele VI—XII vor fi prezentate mecanismele patogenice specifice fiecărei boli și leziunile primare și secundare pe care le produc. Leziunile din organele-țintă au fost clasate după factorul imun agresiv în 4 grupe de către Gell și Coombs. Deși multe monografii din ultimii ani nu le mai citează, le considerăm utile pentru înțelegerea mecanismelor de boală. Autorii au avut în vedere modul de producere a leziunilor în organele sau celulele-țintă asupra cărora pot să acționeze agresiv anumiți factori imuno-patologici umorali, anticorpii, CI și mediatorii chimici sau limfocitele sensibilizate considerate Tk, la care se pot adăuga și macrofagele activate sau limfocitele îmbrăcate cu anticorpi în fenomenul de citoliză dependentă de anticorpi (Mann și colab., 1974).

Clasificarea lui Gell și Coombs împarte astfel leziunile : (1) leziuni de tip I prin mediatorii chimici ; (2) leziuni de tip II prin acțiunea directă citotoxică a anticorpilor ; (3) leziuni de tip III prin acțiunea citotoxică

și tisulară a CI și (4) leziuni de tip IV prin acțiunea distructivă a limfocitelor sensibilizate și a macrofagelor activate.

În *tipul I*, mediatorii chimici eliberați de reacția antigenului cu reagine produc modificări vasoactive anafilactice locale, ca în urticarie și astm. *Tipul II* este o modalitate de leziune mai rară și discutabilă, în care anticorpii sau autoanticorpii lezează prin acțiune directă structurile de membrană sau chiar celulele parenchimotoase. Mecanismul de tip II este tipic pentru hemolizele autoimune și izoimune, pentru trombocitopenia autoimună și pentru unele leziuni citotoxice bine dovedite *in vitro*, ca acțiune anticorpilor de transplantare. S-a observat însă că leziunile citotoxice prin autoanticorpi sînt rare, chiar dacă titrul acestora este foarte înalt. Leziunile din organele țintă sînt în general de *tip III*, prin CI antigen-anticorp, de multe ori cu complement. Chiar unele leziuni de tip II din anemia hemolitică autoimună cu anticorpi de tip IgM sînt mai ales prin acțiunea lui C3. Toate afecțiunile imune de auto- sau hipersensibilizare sînt determinate ca substrat lezional secundar prin CI. Acesta este cazul purperei Schönlein-Henoch, glomerulonefritei acute, reumatismului poliarticular acut, periarteritei nodoase (PAN), LED și altele. În leziunea de *tip IV*, limfocitele T par să determine cele mai multe leziuni parenchimotoase ca în miocardite, în hepatita cronică agresivă și în special în leziunile din organele transplantate în procesul de rejecție, cord sau rinichi. Și în aplazia medulară, tiroidita autoimună și encefalomielite întîlnim leziuni de tip IV, prin celule sensibilizate.

Schema autorilor englezi nu cuprinde însă și leziuni imune mai complexe. În cele ce urmează încercăm corelarea leziunilor complexe prin mecanisme umorale și celulare secundare cu modificările primare care se produc în orice boală imună.

I. Leziunile primare în SI

Imunomorfologice: (1) Aplazie sau hipoplazie în sistemele imune T sau B, sau în ambele: bolile de deficit imun. (2) Hiperplazie polimorfă în SCI, T, B și macrofage, uneori predominant de tip B (hipertrofie foliculară sau plasmocitoză) însă intricate cu limfocite T și macrofage: boli de hiperimunizare, boli de autoimunizare. (3) Hiperplazie monomorfă a unei clone celulare de tip B în general, mai rar histiocitară și foarte rar de tip T: limfoame maligne.

Imunomoleculare: (1) Deficit prin sistemul B în producerea de imunoglobuline anticorpi, sistematizate ca în agamaglobulinemie congenitală, în hipogamaglobulinemia dobîndită primară sau secundară; deficit complex ca în disgamaglobulinemii, cu scăderea anumitor clase de Ig, în genere asociat și cu deficit T. (2) Disgamaglobulinemii cu hipergamaglobulinemii ca în limfoame și mieloame, cu creșterea unui component M și scăderea celorlalte clase de Ig; hiperplaxie imune. (3) Disgamaglobulinemii cu hipergamaglobulinemie policlonală, cu deviație imună și apariția de autoanticorpi din bolile autoimune. Autoanticorpii se pot găsi în circulație (LED, AHAI, PCE) sau sînt captați în CI pe celule și țesuturi ca în sindromul nefrotic, polimiozită, sindromul Goodpasture etc. Metodele directe sau indirecte de determinare a autoanticorpilor circulanti precizează un diagnostic sigur pentru anumite boli. Autoanticorpii lipsesc în circulație în multe colagenoze autoimune, ca și în unele afecțiuni parenchimotoase autoimune, ca în hepatite, nefrite, miocardite, însă cu metode speciale de imunfluorescență sau prin eluție pot

și puși în evidență în țesuturi. Investigațiile asupra complementului arată scăderi în ser și fixări pe țesuturi, atât în multe boli autoimune, cât și în cele prin CI, constituind o metodă prețioasă de diagnostic și prognostic.

II. *Leziunile secundare în organele-țintă*

Deși complexe, sînt determinate de intricarea celor 4 tipuri din clasificarea lui Gell și Coombs. Ca leziuni specifice unice fiecărui tip se întîlnesc însă numai în cîteva boli, ca AHAI și PTI. În genere însă, leziunile organice secundare sînt o intricare de leziuni de tip III și IV prin CI și infiltrații de limfocite citotoxice la care se adaugă histiocitele, macrofagele, leziuni vasculare și leziuni secundare trombozelor vasculare. Se intrică de asemenea leziuni caracteristice prin acțiunea anumitor complexe imune sau prin anticorpi specifici pentru membranele bazale, pentru structurile nucleare, precum și modificări de collagen și de vase cu infiltrații și degenerescențe în perete și adventice.

V

Deficitele imune

Numai cu 5 ani în urmă, prezentarea sindroamelor de deficit imun era încă destul de facilă, dar se prevedea că posibilitățile patogenice de determinare a unui anumit sindrom sînt mult mai mari. În prezent, lărgirea sau adîncirea cercetărilor experimentale au pus în evidență încă multe mecanisme de dereglare a componentelor SI, care cooperează sub comanda centrului genetic din locusurile intra- sau para-MHC (v. cap. I, E). Cu toate că rezultatele experimentale nu pot fi aplicate decît cu mare prudență în patologia umană, este sigur că în multe situații în care reacțiile de apărare imună sînt neadecvate față de anumiți agenți infecțioși intervin mecanisme dovedite sau presupuse în urma cercetărilor experimentale recente. Importante în progresul cunoștințelor asupra deficitelor imune sînt cercetările din patologia umană care pun în evidență, pe lîngă alte aspecte de patologie imună deficitară, noi factori și interrelații în SI. În capitolul de patologie imună din tratatul lui Miescher (1976), Good, pionierul patologiei imunodeficitelor la om, face un istoric al dezvoltării acestora începînd cu anul 1933, analizînd progresele făcute în imunologia fundamentală prin studiile sistematice ale acestor „experimente ale naturii” care sînt sindroamele de deficit imun. Conștient de responsabilitatea celui care cercetează patologia umană pentru problemele de cunoaștere aprofundată în biologia imunității, Good răspunde unei acuzații a lui Burnet definind responsabilitatea celui care cercetează experimentul naturii pe om ca o înaltă obligație etică de a face totul pentru a corecta această aberație a SI. Aceste comandamente etice sînt pentru Good la fel de importante ca și cele implicate de cercetarea biologică fundamentală. S-a ajuns în ultimii ani la rezultate remarcabile în tratamentul deficitelor imune, care cu 10 ani înainte apăreau ca fatalități ale hazardului genetic necontrolabil.

Deficitele imune se pot defini ca dereglări ale SI care condiționează alterarea răspunsului imun față de antigenele non-self, în sensul că declanșarea răspunsului imun nu conduce la rezultatul fiziologic de anihilare și eliminare a antigenului. În cap. III, A s-a arătat că răspunsul imun prin anticorpi este rezultatul unei cooperări T—B, ca răspuns la impulsul antigenelor străine prezentate de sistemul macrofagic. Odată eliberate în circulație, într-un răspuns imun eficient. Ig anticorp formează C1 care sînt „curățate” din circulație, ca și antigenele, de către sistemul macrofagic. Răspunsul imun este adaptat fiecărui tip de antigen, predominînd sis-

temul T sau sistemul B, după cum antigenele care îl declanșează sînt T-dependente sau independente (v. cap. II, D).

După Good (1976), rolul limfocitelor T și B în patologia imună este următoarea :

Funcțiile majore ale celulelor T

1. Inițiază reacții alergice întîrziate și reacții Jones-Mote.
2. Inițiază reacții „grefă-contra-gazdă”.
3. Răspund *in vitro* cu transformare blastică la PHA sau la celule alogene iradiate sau tratate cu mitomicină.
4. Participă la funcția de distrugere (omorîre) a celulelor tumorale.
5. Participă la rejectia alogrefei de țesut solid.
6. Participă ca o componentă majoră specifică într-unul din sectoarele de apărare a organismului contra unor virusuri, fungi și patogeni bacterieni intercelulari ocazionali.
7. Participă la supravegherea imună contra cancerului.

Funcțiile majore ale celulelor B

1. Produc receptori imunoglobulinici (cu rol de anticorpi specifici).
2. Secretă imunoglobuline și anticorpi.
3. Asigură apărarea primară contra bacteriilor patogene cu grad mare de încapsulare.
4. Detoxifică proteinele, polipeptidele și alte toxine.
5. Previn recăderea infecțiilor virale și a unor infecții bacteriene.

Macrofagul activat își îndeplinește funcția de clearance și de catabolizare a antigenelor printr-un proces de fagocitoză cu eliberare de H_2O_2 (v. cap. II, C). Recent s-a arătat că funcția imună a limfocitelor, maturarea și orientarea lor pentru un răspuns imun sînt dependente de anumite sisteme enzimatic deficitare în defectele imune de tip T.

După Good (1976) se pot identifica două grupe de bacterii în funcție de capacitatea bactericidă a leucocitelor :

A. Bacterii care nu sînt omorîte — Stafilococi coaguloso-pozitivi; *Escherichia coli*; *Aerobacter aerogenes*; paracoloni *hafnia* (*Klebsiella*); *Serratia marcescens*.

B. Bacterii care sînt omorîte — *Lactobacillus acidophilus*; *Streptococcus viridans*; *Diplococcus pneumoniae*; *Streptococcus faecalis*.

S-a arătat în prima parte (v. cap. II) cum cooperarea dintre macrofage și limfocite este legată de recunoașterea markerilor de suprafață ai histiocitelor și a limfocitelor între ele, probabil cu intervenția mediatorilor chimici, limfokine și monokine. Aceste recunoașteri sînt comandate de sistemul genetic mai puțin cunoscut la om în zonele Ir și Ia. Celulele SI răspund prin cooperare dacă aparțin aceluiași fenotip în MHC (Katz, 1974). S-a arătat *in vitro* că răspunsul imun nu este posibil cu limfocite T sau B și chiar cu macrofage de la șoareci diferiți în sistemul H-2. Funcționarea eficientă a SCI este posibilă deci numai cu o integritate a structurilor celulare imune, timus, bursa lui Fabricius, măduva osoasă, splină, ganglioni limfatici. La om, stări patologice din cele mai complexe, genetice sau dobîndite, pot să altereze SI la ordine din nivelele sale, central sau periferic. Alterările genetice sînt cele mai tipice însă există și alterări dobîndite, primare sau secundare, printre care Good integrează, de asemenea ca „experimente

ale naturii", sindroamele de deficit imun din limfoamele maligne hodgkiniene și nehodgkiniene și din mieloame.

La încadrarea și descrierea tuturor bolilor de deficit imun cunoscute în prezent, unii autori se orientează după cronologia descoperirii lor sau după frecvența lor (Good, 1976; Webster, 1977).

Ținând seama de concepția unitară a SI ca un sistem integrat celular și molecular, cu comandă centrală și execuție periferică, vom face o prezentare a deficitelor imune care să faciliteze localizarea unei stări patologice la un anumit nivel celular sau molecular în cadrul sistemului. În clasificarea noastră, deficitetele imune majore se axează pe linia de expunere din lucrarea apărută în 1975, iar altele sînt încadrate în grupe noi, conform fig. 18.

1) *Deficite imune celulare* ale sistemelor de limfocite T și B și ale sistemului macrofagic de etiologie genetică. Distingem deficitetele imune denumite boli prin lipsă de anticorpi, determinate de scăderea sistemului celular B în periferie și în organele centrale, apoi deficitetele imune prin scăderea cantitativă a sistemului limfoid T, avînd ca tip sindromul de aplazie timică, sindromul di George (1965).

Deficitul genetic mixt sever, care determină o scădere cantitativă a ambelor sisteme T și B, cu alimfocitoză sau limfocitofizie, este descris în literatură sub diverse denumiri, dar trebuie înțeles pe plan clinic și imunomorfologic ca sindrom de atrezie a sistemelor celulare limfoide globale centrale (timus și măduva osoasă) și periferice (ganglion limfatic, splină, sîngele periferic).

2) *Disfuncții imune separate*, mai ales în sistemul B, cu deficiență de secreție a Ig, mai ales IgA, și mai rar de tip IgG sau IgM.

3) *Deficite imune complexe* puțin sistematizate, cu scăderea unei anumite clase de Ig și în genere cu creșterea celorlalte clase. În lucrarea apărută în 1975 am prezentat un tabel de așa-zise „disgamaglobulinemii”, în care se separă 7 tipuri de asemenea disfuncții. Asocierea lor stă la baza unor sindroame clinice, ca sindromul Aldrich-McClure și cel de ataxie telangiectazică. Ținînd seama de relațiile de cooperare T și B, mai ales prin efectul din relația Th și Ts, este sigur că în cadrul disglobulinemiilor și a diferitelor forme de deficit cu scăderea selectivă a anumitor anticorpi, defectul de secreție în sistemul B este condiționat de un deficit în sistemul T. Cercetările de imunologie experimentală ne facilitează înțelegerea patogenică a acestor situații. Se știe că unii bolnavi au tendință la infecții repetate ale aparatelor respirator și digestiv, cu anumiți germeni Gram-negativi, față de care se pot determina carențe anticorpice prin scăderea de IgA sau IgG. Studii sistematice efectuate pentru anumite subpopulații de limfocite T arată deficitul global al acesteia sau o dereglare în interrelația Ts-Th, cu scăderea anticorpilor pentru germenii cu antigene timus-dependente. Este posibil ca deficitul să fie la nivel de limfocit B pentru infecțiile ce liberează antigene T-independente (endotoxină 0).

Cum cercetările experimentale arată că modelele de studiu depind de specie și de linia de animale înbred, se poate considera că, în patologia umană, la anumite structuri fenotipice HLA pot să existe disocieri imune cu răspunsuri deficitare față de anumite antigene ale agenților infecțioși.

Aceste date implică o metodologie nouă în diagnosticul patogenie imunologic al anumitor deficite restrinse.

4) *Sindroame de deficit imun în sistemul macrofagic* au fost semnalate prima oară prin boala congenitală la copii, cunoscută sub numele de granulomatoză cronică prin deficit de catalază. Este posibil ca sindromul să apară și în condiții de boală dobândită, în stări infecțioase cu mare agresivitate microbiană sau în proliferările maligne ale sistemului histiomafoagie, ca în histiocitoza X și alte tezaurismoze, ca și în afecțiunile de graniță, maligne sau reactive, descrise recent.

În relația macrofag—limfocit T, în care limfocitul T exercită funcția de activare a macrofagelor (v. cap. II, C), există situații în care deficitul în T determină un deficit în funcțiile macrofagului, așa cum au arătat experiențele clasice ale lui Mackaness (1969 și 1970) în infecțiile bacteriene cu bacili acido-rezistenți (lepra și tuberculoza). Incapacitatea macrofagului de a metaboliza acești germeni, precum și unii paraziți (histoplasma, toxoplasma, fungi, plasmodium etc.) poate să aibă la bază un deficit imun T congenital sau dobândit. În patologia malignă (histiocitoza malignă, reticulosarcomul clasic, boala Hodgkin) se produce un deficit de activare a macrofagelor prin afectarea lor directă sau printr-o activare deficitară la nivel de limfocit T.

5) *Ihipergamaglobulinemiile pasagere*, care apar la copii în primulan de viață, se datoresc unei întârzieri de maturare a sistemului imun, formă de deficit imun reversibil binecunoscută în pediatrie. Întârzierea în sinteza de Ig integrale poate fi pînă la 12—18 luni; depășirea acestei vîrste arată că deficitul imun devine ireversibil.

6) *Deficitele imune funcționale* de tip T sau B sînt definite ca stări patologice în care populațiile celulare sînt normale, dar cooperarea lor este defectivă. Există de asemenea stări în care răspunsul imun anticorpice este normal, cu prezența normală de Ig, însă cu cooperare imunomoleculară deficitară. Seligman a semnalat mai demult această posibilitate, în care ar exista un deficit de cooperare a anticorpilor de clase Ig diferite, care n-ar mai fi secretate în secvența și concentrațiile normale.

Cercetările experimentale arată că pot interveni dereglări speciale în eficiența răspunsului imun prin factori de *feed-back*, care determină o supresie fiziologică pentru reglarea răspunsului imun. O astfel de supresie poate apărea direct prin cantitatea de anticorpi, care în anumite stări infecțioase poate deveni patologică. De asemenea, prelungirea unei reacții anti-idiotipice poate avea un efect imunosupresor deși populațiile de limfocite T și B sînt normale (Waldman, 1974; Papamichael și Halborow, 1977).

7) *Deficitele imune din proliferările maligne* T și B se întîlnesc frecvent, astfel că în diagnosticul, prognosticul și tratamentul limfoamelor maligne trebuie să se țină seama de ele. La mai multe reuniuni de specialitate (Berceanu și colab., 1974, 1975) am prezentat un model de investigație imună pentru a determina statusul imunologic din aceste boli, luînd ca tip boala Hodgkin. În prezent, mai trebuie adăugate explorarea limfocitelor Ts și Th, precum și a celulelor killer care pot să fie de tip T, celule „nule”, nematurate, sau macrofage.

În orice limfoproliferare malignă pentru a depista un deficit imun se va ține seama de alterarea unui anumit component care, la rândul său, poate să fie rezultatul alterării cooperării imune limfocit T — limfocit B — macrofag. Așa se explică infecțiile de un anumit tip în boala Hodgkin și în mielom, dar și asocierile de infecție virală, micotică sau microbiană în aceeași boală malignă.

8) Un capitol nou de patologie de deficit imun se conturează recent în cadrul așa-ziselor *paralimfoame* („lymphoma-like”) sau *limfoproliferări de graniță*. Încă din 1967 am arătat că o clasificare a limfoproliferărilor trebuie să cuprindă formele imunoreactive și formele maligne, iar între ele forme de graniță (Berceanu, 1963, 1967, 1975, 1977, 1978, 1979). La numeroase reuniuni internaționale și naționale am insistat asupra recunoașterii acestor forme de graniță în care persistența unui antigen duce la o hiperstimulare imună cu histio-limfoproliferare, care, după o anumită perioadă, se transformă într-o limfoproliferare malignă bine conturată ca boală Hodgkin, mielom, limfom malign, leucemie limfatică cronică. Contribuții recente atestă acest punct de vedere și autori de competență înaltă (Lukes și colab., 1973; Mathé și colab., 1978; Rappaport și colab., 1975; Lennert și colab., 1978) descriu adenopatii ca pseudolimfoame care pot sau nu să evolueze spre proliferări maligne. Unele din aceste limfoproliferări reactive sînt descrise ca entități distincte, ca limfomul Lennert sau adenopatia angio-imunoblastică, limfomul Castelman sau chiar sarcoidoza Besnier-Boeck-Shauman. În toate aceste limfoproliferări mult timp reactive există un deficit imun bazal, care întreține persistența unui antigen și hiperstimularea imună neeficientă. Nu există cercetări sistematizate pentru fiecare din aceste tipuri de limfoproliferări de graniță, dar este foarte posibil ca deficitul să fie mai ales la nivel de limfocit T, în cooperarea cu macrofagele sau cu limfocitele B. Probabil că cel mai frecvent există un deficit Ts care determină hiperstimularea imună a limfocitelor B cu secreție prelungită de Ig, cu formare de CI nepreluate de macrofage. Evoluția spre limfoproliferări maligne în aceste situații de autoîntreținere poate să treacă printr-o fază de boală autoimună, hiperstimularea imună neeficientă determinînd o rupere a toleranței imune, ca în boala autoimună experimentală prin antigen Freund (Berceanu și colab., 1962, 1967, 1975).

Clinicianul și patologistul trebuie să țină seama de aceste forme particulare de deficit imun cu evoluție gravă, să urmărească ani de zile cazurile în care se pun în evidență leziuni de limfoproliferare imună de graniță. Nu se știe dacă o terapie profilactică poate preveni evoluția malignă în aceste cazuri, în care este posibil un deficit imun genetic selectiv pentru anumite antigene.

A. Particularitățile clinice-biologice ale bolilor și sindroamelor de deficit imun

Urmînd clasificarea propusă de Comisia OMS în noiembrie 1977, Rosen descrie, în 1979, 17 entități considerate ca „boli de imunodeficiență”. Ordinea în care sînt expuse nu pare să aibă o legătură imunopatogenică

sau imunitară, cu atât mai mult cu cât în unele din aceste afecțiuni nu este dovedită o anumită dereglare imună. De asemenea, în alte lucrări recente nu există o unitate de vedere în ceea ce privește ierarhizarea grupelor patogenice speciale, deși toți autorii (Good, 1976; Jäger, 1976; Webster, 1977; Rosen, 1979) recunosc grupe dependente de deficitul sistemului T sau B, ori de ambele sisteme.

După Berceanu (1975), bolile imune pot fi clasificate astfel:

A. Boli prin deficit imun

- a) prin deficit parțial
 - deficit de imunitate celulară (sist. Le T)
(tip sindrom Di George)
 - ↘ deficit de imunitate anticorpică (sist. Le B)
(tip agamaglobulinie)
- b) prin deficit global: deficit mixt de alimfocitoză și agamaglobulinie

B. Boli prin hiperactivitate imună (boli alergo-anafilactice)

- a) boli anafilactice: hipersecreție reaginică (IgE, IgA)
- b) boli imunohiperergice (boli prin complexe imune)

C. Boli autoimune:

- a) prin antigene sechestrate,
- b) boli de colagen,
- c) boli imunohematologice,
- d) neuropatii demielinizante,
- e) dereglări imune în alte boli cronice: cardiopatii, nefropatii, hepatite cronice etc.

Noi le vom expune în ordinea cunoașterii lor cât mai adecvată din punct de vedere clinic și imunologic și le vom clasa după caracterele lor în anul din grupele patogenice definite mai sus. Vom încerca o simplificare a nomenclaturii după caracteristica biologică majoră, ținând însă seamă de nomenclatura deja cunoscută (tabelul nr. 11).

1. Boala prin lipsă de anticorpi

(agamaglobulinemia ereditară tip Bruton sau aplasmocitoza)

Caracterul de maladie imunodeficientă a fost descris (Berceanu, 1975) ca o boală congenitală prin deficit de diferențiere a limfocitului B. Este greu de spus dacă în această boală deficitul de diferențiere este legat de carența unui anumit sistem enzimatic ca cel de „PND” (purin-nucleozid-deaminază), dovedit ca necesar diferențierii limfocitului T, sau o carență de „ADA” (adenozin-deaminază), care intervine în sinteza purinelor (Rosen, 1979). În schema generală modificată după Jäger se precizează nivelul unde se produce deficitul de diferențiere cu proliferare de celule B, care normal activate se transformă în plasmocite.

În forma sa tipică, agamaglobulinemia Bruton apare congenital la băieți manifestându-se din anul al doilea de viață. Este de presupus

Tabelul nr. 11

Clasificarea imunodeficiențelor primare
(după Bull. OMS, Geneva, 1978)

Denumirea	Expresia uzuală fenotipică		Locul presupus al defectului celular	Mecanismul patogenetic cunoscut sau presupus	Ereditatea (transmitere ereditară)	Trăsăturile principale asociate
	deficiențe funcționale	anomalii celulare				
1. D.I. severe combinate						
a) Disgenereze reticulară	CI, Ac și fagocite	↓ T, B, și fagocite	CSH	necunoscut	RA	—
b) „Tipul elvețian”	CI și AC	↓ T și B	CSL	necunoscut	RA	—
c) Deficiență ADA	CI și AC	↓ T ± B	SCL sau T imatur	efecte metabolice de deficit ADA	RA	± anomalii condroct
d) Cu limfocite B CI și Ac		↓ T (fără limfocite B sau cu diversitate izotip normală)	T imatur ± B imatur	necunoscut	legat de X sau RA	—
e) Altele						
2. Hipoplazie timică (sindromul Di George)	ti-CI și dereglare Ac	↓ T	Timus	embriopatia punților 3 și 4 la faringiene	nefamilială	1) hipoparatiroidism 2) expresie anormală a feței 3) Anomalii cardiovasculare
3. Deficiență PNP	CI ± Ac	↓ T	—	efecte metabolice	RA	anemie hipoplazică
4. D.I. cu ataxie și telangiectazie	CI și parțial Ac	↓ T și plasmocite (Indeosebi IgA, IgE ± IgG)	T imatur și defect în diferențierea terminală a limfocitelor	necunoscut	RA	1) ataxie cerebeloasă 2) telangiectazie 3) disgenereze ovariană 4) anomalii cromosomiale
5. D.I. cu timom	Ac și tulburare IC	↓ pre-B și B ± ↓ T CSH		necunoscut	—	1) timom 2) eozinopenie 3) eritroblastopenie 4) anemie-aplastică

	↓ B	pre-B	necunoscut	legat de cromosom X	
6. Agamaglobulinemie legată de cromosom X					—
7. Deficit de transcobalamină II	↓ plasmocite	Insuficiența diferențierii terminale a limfocitelor	efecte metabolice ale deficitului de vit. B ₁₂	RA	1) pancitopenie cu anemie megaloblastică 2) atrofie intestinală viloză
8. Deficit selectiv IgA	↓ plasmocite IgA ± B α limfocite ↑ ± ↓ T	diferențierea terminală a Bα limfocitelor defectuoasă	1) ? ↑ Ts 2) ? ↓ Th 3) ? defect intrinsec	necunoscut > RA > DA	1) ocazional deleție cromosomală — 18 2) anticorpi anti-IgA
9. Deficit selectiv Ac de o clasă sau subclasă Ig	↓ plasmocite ± ↓ T	necunoscut	necunoscut ? ↓ Ts	necunoscut	—
10. Deficit secretor IgA secretor Ac	↓ plasmocite IgA intestinale	celule epiteliale mucoase	necunoscut	necunoscut	—
11. Deficiențe Ig cu Ac IgM crescut	↓ plasmocite IgG și IgA plasmocite IgM ± ↑ limfocite B ↓ limfocite B și B absent	defect al diferențierii terminale a limfocitelor Bα și Bγ pre-B sau B	necunoscut	legat de cromosom X sau necunoscut RA	—
12. Deficite IgG cu Ac producție IgM și fără celule	↓ plasmocite	diferențiere terminală defectuoasă a limfocitelor B pre-B sau B imatur	diversificare izotip defectuoasă	RA sau necunoscut	—
13. Hipogamaglobulinemie tranzitorie infantilă	↓ plasmocite		? ↓ Th	frecvențe la indivizi heterozigoți din familii cu DI combinate severe RA uneori	—
14. Deficit de anticorpi cu gama-globuline normale sau hiper	↓ B		? reducerea dimensiunii clonale sau diversitate		—

	↓ B	pre-B	necunoscut	legat de cromosom	
6. Agamaglobulinemie legată de cromosom X				X	—
7. Deficit de transcobalamină II	↓ plasmocite	Insuficiența diferențierii terminale a limfocitelor	efecte metabolice ale deficitului de vit. B ₁₂	RA	1) pancitopenie cu anemie megaloblastică 2) atrofie intestinală villoasă
8. Deficit selectiv IgA	↓ plasmocite IgA ± B α limfocite ↑ ± ↓ T	diferențierea terminală a B α limfocitelor defectuoasă	1) ? ↑ Ts 2) ? ↓ Th 3) ? defect intrinsec	necunoscut > RA > DA	1) ocazional delecție cromosomală — 18 2) anticorpi anti-IgA
9. Deficit selectiv de o clasă sau subclasă Ig	↓ plasmocite ± ↓ T	necunoscut	necunoscut ? ↓ Ts	necunoscut	—
10. Deficit secretor IgA secretor Ac	↓ plasmocite IgA intestinale	celule epiteliale mucoase	necunoscut	necunoscut	—
11. Deficiențe Ig cu Ac IgM crescut	↓ plasmocite IgG și IgA plasmocite IgM ± ↑ limfocite B	defect al diferențierii terminale a limfocitelor B α și B γ	necunoscut	legat de cromosom X sau necunoscut RA	—
12. Deficite IgG cu Ac producție IgM și fără celule	↓ limfocite B și B absent	pre-B sau B	diversificare defectuoasă	RA sau necunoscut	—
13. Hipogamaglobulinemie tranzitorie infantilă	↓ plasmocite	diferențiere terminală defectuoasă a limfocitelor B	? ↓ Th	frecvențe la indivizi heterozigoți din familii cu DI combinate severe RA uneori	—
14. Deficit de anticorpi cu gama-globuline normale sau hiper	↓ B	pre-B sau B imatur	? reducerea dimensiunii clonale sau diversitate		—

Denumirea	Expresia uzuală fenotipă		Locul presupus al defectului celular	Mecanismul patogenetic cunoscut sau presupus	Ereditatea (transmitere ereditară)	Trăsăturile principale asociate
	deficiențe funcționale	Anomalii celulare				
15. Deficit de lanț Ac Kappa	Ac	↓ Bk	pre-B	necunoscut	necunoscut sau familial	—
16. Sindrom Wiskott-Aldrich	Ac la unii antigeni (în special polizaharide) și IC progresivă	↓ T și B (progresiv)	necunoscut	necunoscut	legat de cromosom X	1) trombocitopenie 2) eczemă
17. D.I. variate (comune și neclasificate)						
a) Deficit predominant de Ig	Ac ± IC	± ↓ B	pre-B sau B în unele cazuri	1) defect B intrinsec 2) Subproducție de B	necunoscut sau familial	—
b) Deficit dominant de T	IC ± Ac	↓ T	Timatur sau Th	3) ? ↑ Ts 4) ? ↓ Th 5) autoanticorpi ai limfocitului B 1) necunoscut 2) autoanticorpi ai celulelor T	necunoscut sau familial	—

LEGENDA

± = creștere sau descreștere a nivelului; CSH = celulă stem hematopoietică; RA = recesiv autosomal; CSL = celulă stem limfoidă; DA = dominant autosomal; IC = imunitate celulară; AC = anticorp;

o alterare la nivel de comandă genetică a sistemului B și mai puțin o disfuncție în cooperarea T—B printr-un deficit de Th, cum s-a arătat în formele dobândite. Nu se cunoaște însă zona de alterare a comenzii genetice mele dobândite. Nu se cunoaște însă zona de alterare a comenzii genetice (Jäger, 1976). Este discutabilă o relație sanguină cu grupul Xg (a) (Rose, 1975), precum și posibilitatea de a descoperi tărâș la mama heterozigotă. Caracterul de boală X-linked cu supresia sistemului B, citologică și funcțională, distinge această boală de alte sindroame X-linked, mai puțin bine caracterizate și legate mai ales de deficitul mixt T și B.

Ținând seama de deficitul global în sistemul B, explorările diagnostice precizează : 1) scăderea numărului de limfocite B în sângele periferic, exprimată prin scăderea rozetelor EAC, respectiv a limfocitelor cu Ig ca markeri ; 2) absența foliculilor limfoizi și a centrilor germinativi din ganglionii limfatici și absența plasmocitelor din măduva osoasă și din alte țesuturi ; 3) scăderea globală a Ig sub titrul de 500 mg/100 ml, frecvent chiar sub 100 mg/100 ml. Scăderea este globală : IgG scade de 10 ori (sub 100 mg/100 ml), iar IgM și IgA și mai mult, adică sub 1% din titrul lor normal.

Unele teste clinice de explorare imună sînt de asemenea revelatoare : testele de sensibilizare față de antigenele care dau reacție de sensibilizare imediată sînt negative. Reacția Schick rămîne pozitivă și după vaccinarea antidifterică. Nu apar anticorpi, nu crește titrul de gammaglobuline și nu apar plasmocite în țesuturile imune ca urmare a vaccinelor antidifterică sau antitetanică. Celelalte sisteme umorale cu implicații imune sînt normale : sistemul C' și properdinic, capacitatea fagocitară, producerea de interferon, titrul hemaglutininelor alfa și beta. Sistemul T fiind normal, toate testele de explorare ale acestuia în periferie și în organele limfoide centrale sînt normale, inclusiv testele de rejecție a grefei și reacția în cultură mixtă de limfocite.

Absența de anticorpi din deficitul global B condiționează predispoziția mare la infecții repetate și severe, de multe ori mortale, dacă nu se corectează deficitul imun. Predomină din al doilea an de vîrstă, odată cu epuizarea gamaglobulinelor moștenite de la mamă, infecțiile cu piogeni Gram-pozitivi, cu *Hemophilus influenzae*, dar și cu Gram-negativi : infecții cutanate, pulmonare, articulare, predispoziția la septicemii și la meningită. Față de infecțiile virale ale copilăriei și ulterioare există o apărare bună, ca și la copiii normali. Nu există vreo predispoziție specială față de infecțiile fungice.

Ca evoluție, boala tratată prin administrare lunară de Ig este compatibilă acum cu o viață lungă. Se administrează preparate în concentrație suficientă pentru a menține un titru global de Ig peste 500 mg/100 ml. Prelungirea duratei de viață din ultimele decenii a arătat că bolnavii fac afecțiuni inflamatorii cu caractere de boli autoimune, în special colagenoze. Apar manifestări articulare de tip PCE sau chiar de boală lupică și dermatomiozită, precum și unele neuropatii degenerative. Explicația acestor afecțiuni care se produc prin autoanticorpi și CI pare paradoxală într-o boală prin lipsă de anticorpi și absența sistemului B diferențiat plasmocitar. Este însă foarte posibil ca, prin infecții repetate, să se producă dereglări imune mai profunde care să afecteze și sistemul T în relația sa cu sistemul B, rezultînd clone de limfocite B supresate față de autoantigene și astfel declanșarea de boală autoimună. Este posibil ca, cel puțin în unele

dintre acestea, leziunile să se producă prin limfocite T autosensibilizate și mai puțin prin autoanticorpi. Profilaxia cu Ig administrate lunar, în genere în doză de 0,1 g (0,6 ml/kg corp), previne apariția bolilor autoimune și duce chiar la vindecarea celor instalate.

2. *Aplazia timică congenitală — Sindromul Di George*

Descrisă de Di George în 1965, constituie forma tipică de deficit imun izolat de tip T. Pare să nu fie însă determinată genetic, ci printr-o anomalie intrauterină căpătată, care apare înainte de săptămîna a 7-a.

Tulburarea imună este variabilă ca intensitate, existînd și copii care devin normali după vîrsta de 5 ani (Rosen, 1979). Evoluția globală rămîne însă gravă întrucît displazia timică este consecința unei displazii în buzunarele faringiene 3 și 4 din care derivă arcul aortic și paratiroidele. Deficitul imun poartă astfel și numele de „boala buzunarului faringian 4”, la care se asociază anomalii endocrine și cardiovasculare, unele greu de corectat cel puțin pînă acum cîțiva ani : arcul aortic în dreapta, tetralogia Fallop, coartăția aortei și hipoparatiroidismul cu tetanie severă de la naștere.

Deficitul imun de tip T se recunoaște din primul an de viață prin infecții severe virale și fungice și mai puțin prin infecții bacteriene.

Explorările diagnostice arată: (1) integritatea funcțională a imunității dependente de sistemul B; (2) alterarea răspunsului mediat celular (de tip T) și scăderea variabilă a limfocitelor periferice cu diminuarea pînă la dispariție a limfocitelor T (testul de transformare blastică la PPD și PHA negative sau foarte slabe; testul de IMM negativ; testul de reacție în cultura mixtă de limfocite negativ ca reactant); (3) testele clinice de sensibilizare celulară tardivă negative: intradermoreacția la PPD, la antigenele de candida sau la antigenele de virus urlian; nu se produce sensibilizarea de contact la DNCB și copiii nu se imunizează prin BCG și vaccin antivariolic. Ca urmare a lipsei de răspuns a unei celule specifice, administrarea de agenți imunizanți vii atenuați poate da infecții locale și generale grave, chiar mortale. Aceste accidente sînt bine exprimate în forma severă mixtă de deficit imun, pe cînd în sindromul Di George depind de gradul de depresie a sistemului T care se poate atenua cu vîrsta.

Încercările de reconstituire actuală cu transplant de timus fetal, prin administrarea de mediatori T (Lawrence) sau prin metode propuse de Good (1976) au schimbat evoluția foarte gravă a deficitelor de tip timic.

3. *Sindromul de deficit imun combinat T și B sever*

După patogenie și caracterele imune, această denumire pare cea mai potrivită și a fost adoptată și în nomenclatura OMS din 1977. Inițial, Glanzman și Reinicker (1950), în Europa, au denumit sindromul ca „agmaglobulinemie de tip elvețian”, iar în America a fost descris de către Gitlin

și Craig (1963), însă diferențiat genetic, apărând X-linked la băieți. Gatti și Good (1968) și recent Good (1976) consideră că nu există diferențe clinice și imunologice între formele clasice descrise inițial în Europa și cele descrise în America. După datele statistice mai recente, există o predominanță la băieți de 3/1; boala este familială, este autosomală recesivă și deci la ambele sexe. Se pare că este condiționată de căsătoriile cosanguine. Forma X-linked la băieți este bine dovedită, apărând la frații de aceeași mamă și de tați diferiți.

Se mai descriu și forme sporadice care ar putea fi forme timice pure ca sindromul Di George (Jäger, 1976). Cum penetrația tarei pentru deficitul T și B este diferită, se poate ca unele cazuri descrise sub alte denumiri să facă parte tot din grupul de deficit imun combinat, însă cu penetrații diferite pentru una din ramurile deficitare T sau B. Astfel, sindromul descris de Nezelof ca *limfocitofizie non-agamaglobulinemică* ar fi tot un sindrom mixt cu predominantă de deficit T în singele periferic, fără atingere timică centrală și în genere cu titru normal de Ig. Există însă și cazuri de scăderi ale IgG și IgA cu deficit în producerea unor anticorpi; ca și în alte sindroame prin deficit imun, pot să apară autoanticorpi hemolitici.

Patogenie, sindromul de deficit imun global este tipul dereglării imune congenitale, cu incapacitate de proliferare și diferențiere a sistemului limfoid global (T și B). În formele severe, toate organele imune rămân goale de limfocite, atât în zonele paracorticale T, cât și în zonele foliculare B, cu aplazie timică, absență de plasmocite medulare, aplazie limfocitară în ganglioni și în splină. Releul de proliferare diferențiată imunologic care începe din luna a 3-a a vieții intrauterine se întrerupe la nivel de celule stem nediferențiate; acestea, după Burnet (1959), „ad randum” trebuie să producă clonele specifice de răspuns imun pe linie celulară și umorală și clonele „internise” pentru toleranța imunologică. În deficitul global este posibil ca disfuncția să se producă în comanda genetică din zona Ir (v. cap. I, E), însă nu se cunosc cercetări speciale la om. Se știe totuși că, în acest sindrom, în forma autosomală, cam la jumătate din cazurile studiate există un deficit foarte important de ADA în țesuturi și în special în eritrocite. Se știe că în timus această enzimă este cel puțin de zece ori mai concentrată și că ar condiționa proliferarea și maturarea diferențiată a limfocitelor T în timus (Bellot și colab., 1976; Rosen, 1979). Există încercări de a găsi un test de diagnostic prenatal prin cultură de fibroblaste limfoidă globală ar fi consecința unei reacții de grefă contra gazdei din timpul vieții intrauterine. Factorii celulari sau limfokinele de la mamă prin transfer intrauterin, ar agresiona sistemul limfoid al fătului, care apare ca o homogrefă pentru mamă (Jäger, 1976).

În monografia apărută în 1975 am descris în detaliu tabloul de mare severitate clinică și biologică, pe care-l rezumăm în cele ce urmează. Clinic, din primele luni de la naștere, copiii prezintă infecții grave cu fungi și cu plămâni; infecțiile virale au gravitate fulminantă mortală. Infecțiile microbice și fungice intestinale determină o diaree cronică cașectizantă, la care moartea copiilor înainte de a implini un an. Vaccinările antimicrobiene,

care solicită fie imunitatea umorală, fie pe cea celulară (BCG), sînt neeficiente și primejdioase.

Linfocitoza periferică este redusă sub 500 limfocite. Amigdalele, timusul, ganglionii și splina sînt atrezice. Timusul nu apare radiografic, iar la necropsie abia se găsește un nodul mic (sub 1 g) constituit numai din țesut vasculo-reticular, fără urme de corpusculi Hassal. În măduva osoasă sînt absente limfocitele și plasmocitele. Ganglionii limfatici și splina sînt formați numai din țesut conjunctiv, sinusoide, celule reticulare, fără foliculi și fără cordoane, zonele topografice pentru T și B fiind hipo- sau aplazice.

Explorările singelui periferic arată că numărul de limfocite scăzut se datorește deficitului celor două sisteme, cu scăderea masivă a limfocitelor formatoare de rozete E și EAC.

Imunoglobulinele sînt global scăzute ca și în agamaglobulinemia Bruton cu titru sub 500 mg/100 ml. Sînt absente, de asemenea, hemaglutininele alfa și beta și există deficite în anumite componente ale complementului. Sînt negative testele de hipersensibilizare imediată și tardivă. Nu se produc nici rejecția de homogrefă, nici răspunsul în cultura mixtă de limfocite și nici reacția grefei contra gazdei cu limfocitele bolnavului. Granulocitele și monocitele macrofage sînt însă normale ca număr și funcții.

Cu toată gravitatea și eșecurile de tratament de pînă acum cîțiva ani, încercările recente par să corecteze acest sindrom grav, tip de experiment al naturii. Good și colab. (1976) au obținut succese prin grefă de măduvă osoasă, prin care au reconstituit sistemul imun prin aport de o nouă populație de celule stem limfoide histocompatibile. Rezultate similare au obținut O'Railly și colab. transplantînd 50×10^6 celule nucleate. Grefa reușită restabilește constantele imune crescînd limfocitele periferice T, care răspund la PHA, precum și limfocitele B și plasmocitele care refac imunoglobulinele și răspund prin secreție de anticorpi la solicitarea imună.

Există încercări de a induce o reconstituire imună proprie prin aport de eritrocite proaspete, bogate în ADA, stimulatoare pentru diferențierea sistemului T (Palmer și colab., 1975; Rosen, 1979). Așa cum afirmă Good, încercările eroice de tratament al deficitelor imune de tip global constituie un exemplu de posibilități de corectare a „erorilor înnașcute ale naturii” prin mintea și acțiunea umană.

◆
În afara bolilor de deficit imun congenital bine individualizate există varietăți de dereglări imune care pot să caracterizeze anumite sindroame cu expresie clinică sau să determine numai tare imunologice diverse, cu tulburări clinice ocazionale sau permanente, dar de asemenea variabile ca intensitate.

Expunerea lor sistematică este dificilă și de aceea există multe variante de nomenclatură și de clasare a lor, atît în comisiile internaționale, cît și în tratatele apărute în ultimii 5 ani. Pentru a facilita înțelegerea lor vom folosi experiența proprie confruntată cu datele de imunopatologie actuală.

În genere, pentru toate aceste grupe complexe se recunosc combinații de dereglare ale sistemului T sau B înăuntrul structurilor lor funcționale sau tulburări ale cooperării sistemelor celulare în răspunsul imun și toleranța imună (macrofage, celule T, celule B, plasmocite), ca și dereglări în asamblările de secvență și de interacție ale Ig anticorpi. Dereglările pot

să aibă o cauză genetică în dezvoltarea sistemului imun, uneori sînt asociate cu alte tulburări trofice în dezvoltarea ţesutului mezenchimal sau epitelial, endocrin sau hematopoietic. Este foarte probabil ca dereglările să aibă origine în sistemul genetic regulator din par locusurile MHC. Acestea se resimt în special în sistemul T, care prin receptorii de suprafaţă recunoaşte structurile antigenice self şi nonself şi determină un răspuns imun echilibrat, eficient faţă de antigenele nonself. Cauze dobîndite, în care joacă rol infecţiile virale ce pot modifica funcţiile genelor de comandă imună (Broder şi Waldman, 1978), precum şi deviaţiile de proliferare malignă ale SCI, uneori mult timp latente, pot să intervină pentru condiţionarea deficitelor imune complexe dobîndite (Berceanu şi colab., 1975, 1977, 1978).

O prezentare cît mai completă a acestor forme mixte de deficit imun greu clasabile se poate face ţinînd seama de următoarele manifestări clinico-morfologice sau clinico-imunologice :

1) Deficit de apărare faţă de anumite infecţii microbiene, fungice sau virale.

2) Boli autoimune mai mult sau mai puţin controlate care se intrică concomitent sau ulterior cu semnele de deficit imun.

3) Boli de hipersensibilizare prin CI cu self-perpetuare prin incapacitatea eliminării antigenelor şi a CI.

4) Boli limfoproliferative ale celulelor SI, caracterizate ca LLC, LLA, mielom, boală Hodgkin sau limfoproliferări de graniţă, cunoscute acum ca paralinfoame.

5) Asocierea la unele semne de deficit imun a tulburărilor de deficit hematopoietic, cu trombocitopenie sau leucopenie, precum şi dereglări ale sistemului mezenchimal vascular epitelial, endocrin sau ale SNC.

6) Unele afecţiuni degenerative hepatice sau renale, cu sau fără prezenţa unui agent infecţios (microbian, viral sau parazitar), pot să fie manifestări sau complicaţii ale unei stări complexe bine sau vag caracterizate de deficit imun.

În cadrul acestei scheme de manifestări vom prezenta formele sau grupele de deficit imun descrise variat de autorii actuali, precum şi pe baza confruntărilor cu prezentările noastre anterioare (Berceanu, 1968, 1975).

B. Grupul mixt de „disgamaglobulinemii” ca deficit predominant în sistemul B

Deşi nu mai apar ca un grup omogen şi nu sînt recunoscute în simpozioanele OMS recente, ca şi în monografia din 1975 considerăm că tratarea disgamaglobulinemiilor ca un grup aparte este utilă, cel puţin ca punct de plecare în explorările de diagnostic.

În acest sens, clasificarea bolilor prin deficit imun şi a disgamaglobulinemiilor, după Berceanu (1975), este următoarea :

Există posibilitatea ca la un bolnav să apară o disociere a claselor de Ig în cadrul răspunsului imun anticorpice, astfel ca unele clase să fie în

deficit, iar altele să fie normale sau în exces. Tulburarea apare ca o dereglare clonală prin disocierea cooperării Ts — Th față de clonele de limfocite B care urmează să secrete o anumită clasă de Ig. Schema simplificată ne poate explica diverse posibilități de dereglare în care intră și cele 7 tipuri de dereglare disglobulinemică. Este sigur că ele sînt mult mai multe și fiecare boală poate să aibă o dereglare fenotipică proprie și de aceea mulți autori nu acceptă o grupare numai în 7 tipuri. Avînd în vedere însă că unele din ele constituie entități clinice bine caracterizate considerăm încă utilă gruparea lor.

<p>Sindroame prin dereglări în sistemul timic (Lc. T)</p> <ul style="list-style-type: none"> — parțiale — globale 	<ul style="list-style-type: none"> — sindrom Di George — aplazie limfocitară normoglobulinemică (Nezelof) — displazie timică combinată (agammaglobulinemie cu limfopenie) — disgenezie reticulară (deficit imunoglobulinic cu aleucocitoză)
<p>Sindroame prin dereglări în sistemul bursal (Lc. B, plasmocite)</p>	<ul style="list-style-type: none"> — agammaglobulinemie tip Bruton (Xlinked) — agammaglobulinemie idiopatică IgA tardivă (sprue) — hipogammaglobulinemie postnatală (18—30 luni) — disgammaglobulinemii
<p>Sindroame complexe cu disglobulinemii de :</p> <ul style="list-style-type: none"> — deficit de sinteză — hipercatabolism — pierderi — interreacții anormale 	<ul style="list-style-type: none"> tip I : deficiență de IgA, IgM. IgG aparent normal tip II : deficiență de IgG, IgA. IgM crescut. tip III : deficiență izolată de IgG tip IV : deficiență izolată de IgA (ataxie teleangiectazică) tip V : deficiență izolată de IgM (sindrom Wiscott-Aldrich) tip VI : nivele IgG, IgA, IgM aparent normale tip VII : deficiențe de IgG. IgM. IgA crescut

Ceea ce trebuie reținut ca nou de către clinician este faptul că aceste dereglări combinate în secreția de Ig nu sînt o consecință numai a deficienței în sistemul B, ci și în sistemul T. În plus, de cele mai multe ori nu există modificări cantitative, ci numai funcționale ale celulelor limfoide centrale sau periferice. Disfuncția poate să apară printr-o inerție de răspuns al celulelor B, care au markeri normali dar apar ca inerte față de stimulul antigenic. În plus, dereglarea trebuie considerată mai ales în cooperarea T — B, în care cercetările actuale pun în evidență o hiperfuncție a Ts și o hipofuncție a Th.

Pe baza unei analize a literaturii recente privind deficitul imune anticorpice, comisia OMS (1977) le consideră greu clasificabile și le denumește „imunodeficiențe variabile”. Toate apar ca primare, unele congenitale cu debut în copilărie, non-X-linked, ca hipogamaglobulinemii sau disgamaglobulinemii primare. Apar și la adult, ca diverse combinații de deficit T și B, ca disgamaglobulinemii primare dobândite.

Ținând seamă de combinațiile mecanismelor de producere (Ciccimara, 1976; Couhura și colab., 1977; Cooper și Seligman, 1977) cu modificări cantitative și calitative în disfuncțiile T—B, comisia OMS separă 5 grupe care pot condiționa cele 7 tipuri de disgamaglobulinemii menționate:

În *grupa I* sînt cuprinse disgamaglobulinemiile prin deficit global al celulelor B. O cauză posibilă ar fi incapacitatea de proliferare a clonei de celule stem în diferențiere spre celule B. Tulburarea apare ca un deficit global de celule pre-B.

În *grupa a II-a* sînt incluse alterări prin populații B normale morfologic însă cu un deficit intrinsec funcțional, care determină areactivitatea la stimularea antigenică policlonală. Nu s-a evidențiat un defect în relația T — B.

În *grupa a III-a*, celulele B răspund la stimulatori, secretă Ig intracelulare, însă nu le eliberează în circulație; se recunosc prin absența receptorilor pentru virusul Epstein-Barr (Geha și colab., 1974).

În *grupa a IV-a*, populația B răspunde la stimularea policlonală *in vitro*, dar nu și *in vivo*, ceea ce denotă un deficit intrinsec sau prezența unui inhibitor circulant.

În *grupa a V-a*, tulburarea apare tipică de deficit B prin activitate crescută de Ts. Cercetările *in vitro* arată că celulele B pot produce Ig dacă sînt separate de T (Waldman și Broder, 1977).

Sînt posibile și alte forme de deficite imune, în special prin dereglarea cooperării T — B. În afara hiperactivității de Ts există un deficit funcțional sau numeric de Th, care explică multe forme de deficit anticorpice față de antigenele cu răspuns imun timus-dependent (Finti și colab., 1977).

În disfuncția T — B s-a descris recent (Gelfand și colab., 1979) o distribuție anormală a receptorilor pentru con A, atît la celulele B, cît și la T. Deficitul de reglare a sistemului T dovedește o strînsă dependență între capacitatea de reactivitate a structurilor de suprafață și cele interne, genice, care comandă proliferarea diferențială (Yahara și Edelman, 1975). Răspunsul imun este defectiv pentru antigenele microbiene T-dependente, deși există o secreție normală de Ig.

Raportul OMS amintește și existența autoanticorpilor anti-B și anti-T, care apar ca limfocitotoxine atît în condiții primare, cît mai ales secundare și care diminuează celulele efectoare ale SI (Tursz, 1977).

Studii analitice recente (Evans și colab., 1977, 1978; Stelkaoskos și colab., 1978) s-au realizat pe subpopulații speciale de limfocite, denumite prin dependența de sistemul HLA ca limfocite Th2 + și T1a +, care au parție sau o scădere importantă a acestor populații, ceea ce face să prolifereze clonele de celule B în deleție pentru antigenele proprii. În agamaglobulinemie există din contră o predominanță a celulelor Th2, care cresc de la 20% pînă la 80% din populația sistemului T. Această creștere inhibă sinteza de Ig în populația B și răspunsul anticorpice. S-a demonstrat *in vitro* o

inhibiție a secreției de Ig de către limfocitele normale puse în prezență de limfocite T de la bolnavi cu agamaglobulinemie.

Dintre numeroasele posibilități imunoclinice de disglobulinemii cu deficiente de secreție ale uneia sau mai multor Ig se conturează câteva sindroame bine caracterizate.

1) **Ataxia telangiectazică** (sindromul Louis Bar) apare ca un deficit selectiv de IgA, adică o disgamaglobulinemie de tip IV.

Sindromul are caracter congenital și se caracterizează prin tulburări de ataxie cerebeloasă la care se adaugă mai târziu ectaziile vasculare pe conjunctive și în zonele cutanate expuse la lumină. Displazia neurovasculară este asociată cu deficitul imun de secreție a IgA în ser și în intestin la 80% din cazuri. Pe lângă secreția scăzută de IgA s-a descris și o scădere a duratei lor de viață prin anticorpi anti-IgA. S-au semnalat în plus auto-anticorpi față de tireoglobuline, fibrele musculare netede, celulele parietale gastrice; în cazuri rare s-a semnalat scăderea de IgG și de IgE (Webster, 1977). Tulburările digestive cu disbacteriemie și cu sindrom de malabsorbție sînt comune acestor forme de deficit IgA.

Există cazuri cu deficiente imune mai complexe care, pe lângă o scădere de IgG, arată și anomalii timice, la necro limita dintre corticală și medulară fiind ștearsă, iar corpusculii Hassal lipsesc. Această disfuncție timică dovedește în plus că disgamaglobulinemia este o dereglare a cooperării T — B.

Din punct de vedere genetic este autosomal recesivă (Mc Farlin și colab., 1972) și uneori prezintă disfuncții ovariene și dereglări în metabolismul glucidic. În formele severe, ataxia apare în perioada cînd copilul începe să meargă. Copiii mor în prima decadă de vîrstă prin infecții mai ales pulmonare. Cam 10% supraviețuiesc în a doua decadă, dar mor prin limfoproliferări maligne, foarte puțini ajungînd vîrsta de 50—60 de ani.

Tratamentul este aproape numai simptomatic, avînd în vedere complexitatea patogenică a sindromului. Reconstituirea imună prin grefă de timus nu a dat rezultate. Corectarea deficitului de IgA este dificilă căci nu există preparate pure de IgA, iar administrarea de plasmă totală poate da reacții anafilactice severe întrucît există anticorpi anti-IgA.

2) **Sindromul Wiscott-Aldrich** apare ca o disgamaglobulinemie de tip V, cu scăderea de IgM, clasele IgG și IgA fiind normale sau crescute. Descriș mai de mult de Aldrich, apoi precizat ca afecțiune ereditară X-linkată la băieți (Cooper, 1968), constă din tulburări imune cu mare tendință la infecții spre vîrsta de 10 ani. Deficitul de apărare este față de germenii cu antigene mucopolizaharidice care necesită anticorpi IgM, răspunsul imun fiind normal față de germenii cu antigene proteice. Cele mai frecvente infecții sînt pulmonare, cu pneumococ, față de care activitatea bactericidă este redusă după o fagocitoză cu opsonizare insuficientă (Cooper și colab., 1968; Kay, 1970). Infecții grave se produc și cu virusuri și fungi, ceea ce denotă un deficit imun de tip T. Limfocitele deși transformarea blastică prin alte antigene ca și rejecția de grefă și sensibilizarea la DNCB sînt discutabile, cu scădere în multe cazuri. În alte cazuri s-a găsit o scădere de IgG cu creștere de IgA și IgD, IgE fiind mult crescut. După Webster, scăderile de IgM sînt la 60% din cazuri, iar creșterile de IgE condiționează reacții de hipersensibilizare la

45% din cazuri. Alfa și beta-hemaglutininele sînt scăzute, ca și anticorpii față de *E. coli*.

Diagnosticul se pune la copii pe triada clinică: eczema atopică, tendința la infecții și sindromul hemoragic prin trombocitopenie, ca dereglare hematologică asociată.

Moartea survine în genere prin infecții în care deficitul de apărare este determinat de hipodisgamaglobulinemie, însă posibil și prin deficit funcțional de limfocit T. Alți bolnavi mor prin hemoragii grave viscerale sau prin transformare în limfoproliferări maligne. Deficitul plachetar este numeric, dar și funcțional, cu lipsa de agregare la ADP, cu scurtarea duratei de viață și sechestrare în splină. Splenectomia, în cazuri bine selectate, ca și corticoizii au dat unele rezultate bune. Grefa de timus pare inefficientă, pe cînd grefa de măduvă osoasă și injecțiile cu un factor de transfer au dat rezultate în mai multe cazuri. Webster (1977) recomandă gamaglobulină pentru a preveni infecțiile și transformarea malignă limfoidă ulterioară.

3) Deficitul izolat de IgA constituie o cauză de tulburări patologice complexe, în special în tractul digestiv și respirator. Multe statistici arată însă că la 1/500 din persoanele aparent normale există un deficit de IgA (sub 5 mg/100 ml), iar la 0,03 — 0,04% din populație lipsește total. Frecvența infecțiilor apare numai la 15% din agamaglobulinemii IgA, însă cu timpul apar multe alte tulburări care denotă o disfuncție mai profundă, la nivel de reglare T — B, în genere cu evoluție spre manifestări autoimune.

Alterarea majoră, precizată prin biopsia peretelui canalului intestinal, constă în absența plasmocitelor secretoare de IgA (cele secretoare de IgM sînt foarte abundente).

Deficitul izolat de IgA este cauza majoră a enteropatiilor cu sindrom de malabsorbție, în care unele antigene alimentare produc leziuni prin legare ca CI în tubul digestiv. Se recunosc apoi deficite de IgA în multe domenii de patologie autoimună, în special în colagenoze și în hepatita cronică agresivă. În statistica lui Jäger (1977), colagenozele apar în 15% din cazurile cu deficit de IgA, PCE 18%, LED 17%, tiroidita autoimună 6%, anemia Biermer 4%, hepatita agresivă 3%, ceea ce înseamnă o incidență a bolilor autoimune de 50%, pe o statistică cu 150 de cazuri cu deficit IgA.

Bolile digestive cu etiologie microbiană au la bază deficitul global de Ig și mai frecvent de IgA. Celulele secretoare de IgA constituie 65—80% din plăcile Payer, iar raportul IgG/IgA/IgM este de 1/22/3. Infecțiile cronice cu giardia, sindroamele de malabsorbție care apar la copil cu aspect de sprue, precum și enteropatia glutemică au la bază deficite imune în peretele intestinal.

Hiperplazia limfoidă nodulară este localizată în ileonul terminal și în colon și se caracterizează clinic printr-un sindrom dureros recidivant cu sîngerări. Hiperplazia nodulară este rezultatul unei hipersecreții de Ig, cu mare hiperplazie limfoplasmocitară, pe un fond de deficit de IgA.

Multe boli cronice digestive, cum sînt colita ulceroasă și boala Krohn, pot fi interpretate ca asocieri de infecții prin deficit de IgA secretorie, cu reacții autoimune la care se asociază leziuni de complexe imune în peretele intestinal. Aceste leziuni intestinale vor determina la rîndul lor un sindrom de pierdere a proteinelor, care accentuează hipogamaglobulinemia globală și selectivă de IgA.

C. Alte deficiente selective de imunoglobuline

În genere în infecțiile recidivante cu numeroși agenți infecțioși sau în manifestările de boală autoimună, analizele de imuno fluorescență și imuno-electroforeză pun în evidență deficitul anumitor clase sau subclase de Ig. Webster citează un caz de deficit IgG cu incapacitate de a neutraliza toxinele microbiene, iar clinic cu repetate infecții; boala ceda la terapia cu gamaglobulină, deși avea o hepatită cronică, care se ameliorează la rîndul ei.

Există apoi deficit de subclasă IgG la bolnavii cu anumite infecții și la care titrul de IgG global este normal. Considerînd rapoartele subclaselor de IgG ca fiind IgG₁ 70%, IgG₂ 20%, IgG₃ 5% și IgG₄ 4%, deficitul de apărare prin IgG poate să apară prin scăderea răspunsului imun anticorpice față de acele antigene care solicită un răspuns imun anticorpice cu o anumită subclasă de IgG. Se citează bolnavi cu deficit selectiv de IgG₂ și IgG₄ care nu răspund eficient la infecțiile cu germeni cu antigene polizaharidice. Infecțiile cu germeni cu antigene proteice (tetanos, difterie) solicită însă un răspuns imun cu toate clasele de IgG, astfel că deficitul unei subclase nu are expresie clinică față de alte infecții, celelalte clase asigurînd răspunsul.

Administrarea de gamaglobulină integrală (conținînd toate clasele IgG) corectează foarte bine deficitul de subclase.

Deficitul izolat de IgM este foarte rar și se manifestă cu infecții recurente. Se va suspecta la copiii cu meningită meningococică și la cei cu vaccină generalizată.

Deficiențele de IgD sînt greu de apreciat întrucît această Ig se determină dificil cantitativ la normali.

Deficiențele de IgE se vor presupune la bolnavii cu infecții repetate care nu au deficit imun al celorlalte clase sau subclase. Se vor suspecta mai ales la cei cu infecții repetate cutanate și mucoase (Jäger, 1976). Există însă deficiente de IgE fără manifestări clinice. În ataxia telangiectazică deficitul de IgE (sub 15 ng/ml) se întîlnește la 70—80% din cazurile cercetate, de cele mai multe ori asociate cu deficitul de IgA.

D. Hipogamaglobulinemia dobîndită primară la adult

Deși a fost amintită în nomenclatura OMS ca „varied immunodeficiency”, iar într-un raport mai vechi „common variable immunodeficiency” (1971) o vom trece în revistă ca un sindrom complex cu intricare de deficit B și T, așa cum se conturează în momentul de față.

Încă dinainte de 1970, Patterson, delimitînd acest grup de forme primare genetice la copil, a folosit termenul de „hipogamaglobulinemie dobîndită primară”, care este potrivit pentru boala adultului, dar insuficient pentru a cuprinde toate variantele cunoscute în prezent. Hermans și colab. (1976) constată că în majoritatea cazurilor de deficiente imune congenitale la copil nu există un deficit global numeric de celule T și B, ci în genere o dereglare a funcției acestora, a cooperării lor și în special a coope-

rării între T_a și T_h . Deficitul de Ig este variabil, predominând în genere deficitul de IgA.

Că manifestări clinice predomină afecțiunile intestinale prin infecții cronice cu *Salmonella* și *Giardia* și prin sindromul de malabsorbție. Ținând seama de unele lucrări mai vechi și mai recente, care descriu asocieri cu diverse sindroame, deficitul imune variabile trebuie interpretate în cadrul mecanismelor imunopatologice clasate în 5 grupe de Comisia OMS (Giant și Wallace, 1954; Darnis și colab., 1970; Gelzayd și colab., 1971; Anert și colab., 1972; Jäger, 1976; Walter, 1976), avînd ca expresie clinică manifestările infecțioase, în special digestive și respiratorii, tendința la cancerizare sau la boli autoimune. De remarcat frecvența complicațiilor digestive la adult și a celor articulare la copil.

Din punct de vedere imunologic deficitul constă din absența unui răspuns imun adecvat față de anumiți germeni care dau infecții bronhopulmonare (*Haemophilus influenzae*, *Pneumococcus*, *Streptococcus*, *E. coli*) și intestinale (*Giardia*, *Salmonella*). Fără îndoială că multe din dereglările imune din acest grup iau aspect de disgamaglobulinemii, așa cum au fost descrise în capitolul precedent.

Aparatul celular imun are anumite modificări, la 20% din cazuri găsindu-se o splenomegalie, iar la 40% evoluție spre limfoame. Există evidente semne de deficit imun T, cu reacții negative pentru antigenele de sensibilizare tardivă și fără transformare blastică la PHA. Acest deficit celular nu corelează însă decît rar cu o scădere de limfocite T periferice, ceea ce denotă în primul rînd o disfuncție a acestui sistem care se repercută în cooperarea cu limfocitul B sau în cooperarea $T_h - T_s$.

La bolnavii cu diaree se depistează giardioză în 64% din cazuri. Acest polimorfism de tulburări digestive necesită investigații endobioptice în toate segmentele, începînd cu stomacul și terminînd cu rectul. Toți autorii remarcă leziuni caracteristice de atrofie a glandelor și vilozităților și de infiltrație limfoidă cu sau fără hiperplazie nodulară. În aceste infiltrații se găsesc atît limfocite T, cît și limfocite B. Cercetările sistematizate arată însă în genere fie deficit de diferențiere a limfocitelor B în plasmocitele secretante (Cooper și colab., 1971), fie un deficit selectiv în secreția de Ig, mai ales de IgA, tulburare atribuită disfuncției de T care stă la baza infecțiilor (Schiff și colab., 1974). Atrofia gastrică și intestinală cu evoluție spre cancer și spre anemie Biermer este tot o consecință a disfuncției T în cooperare, cu predominanță de T_s și în unele cazuri de T_h pentru reacțiile față de autoantigene. Rolul infecțiilor nu apare totdeauna foarte important în această patologie digestivă întrucît ar fi necesare 10^7 bacterii/ml na. În plus, sindromul de malabsorbție poate să existe și cu prezența de celule care secretă toate Ig în intestinul subțire și intestinul gros, ceea ce atestă mai mult o disfuncție anticorpică (Broam, 1975).

Asocierea timom și hipogamaglobulinemie a fost semnalată mai demult (Gafni și colab., 1960; Jacou și colab., 1964); după Webster (1977), asociația există la 2% din cazuri. De aceea, prin metode de radiografie și pneumo-mediastinografie se va completa cercetarea tumorii timice care este în genere benignă. Hipogamaglobulinemie variată cu tendință la infecții apare însă și în sindromul de asociere timom cu miastenia gravis, cu evoluție gravă și eritroblastopenie pură.

Predispoziția și asocierea cu cancere digestive, carcinoame, limfoame sau melanoame este o problemă foarte mult dezbătută, mai ales pentru bolnavii cu limfoproliferări maligne (Berceanu și colab., 1967, 1975, 1976, 1978; Dutz și colab., 1978; Lennert și colab., 1978). Hermans și colab. (1976) găsesse o transformare malignă la 12 din 50 de bolnavi urmăriți, dintre care 4 în stomac. După Webster, statistica engleză nu arată însă o asociere a cancerului cu aceste forme de disfuncții imune. După Kersey (1973) însă, 10% din disglobulinemiile cu sindrom Aldrich-Wiscott și ataxie telangiectazică evoluează spre limfoame maligne, în genere după o evoluție cu manifestări autoimune.

În statistica raportului OMS (1977) incidența neoplasmelor în deficitele imune, raportate pe vârste la normali este de 100—200 de ori mai mare. Statistici realizate la peste 700 de cazuri cu deficite imune primare arată o malignizare la 1,7%; pe un alt lot, de 496 de cazuri, malignizarea era la 3,2% (Kersey și colab., 1974; Kabayashi și colab., 1977). De remarcat că frecvență mare apare la anumite tipuri de deficite imune; în formele X-linked malignizarea crește la 6,9%. Din sarcoamele înregistrate, 65—70% sînt ale sistemului limforeticular, ceea ce atestă ipoteza noastră asupra limfoproliferărilor maligne după hiperstimulare în condiții de deficit imun.

Este posibilă o scădere a fenomenului de *supraveghere imună* anticanceroasă care se adaugă la deficitul de *supraveghere imună anti-nonsel*, predispunînd la infecții virale oncogene (Burnet, 1970; Tokemoto și colab., 1974).

Alte asocieri între sindroamele de hipogamaglobulinemie dobîndită semnalate de majoritatea autorilor sînt mai ales cu următoarele afecțiuni: boli de piele cu eczeme, psoriazis și vitiligo, sindroame alergice prin sensibilizare la penicilină și alte droguri (10% din cazuri), manifestări de urticarie, rinită, astm bronșic. La copii este frecventă bronșectazia și uneori granulomatoză intestinală asemănătoare cu sarcoidoza. La 5% din cazuri apar manifestări hepato-biliare, în genere cu angiocolită ascendentă din flora tubului digestiv. În statistica lui Herman apar de asemenea asocieri cu boli de tiroidă în 6 cazuri dintre care 2 mixedeme. Manifestări de poliartrită frecvente în formele congenitale dice și se explică în plus prin hipersplenismul frecvent mai ales la cei cu splenomegalie.

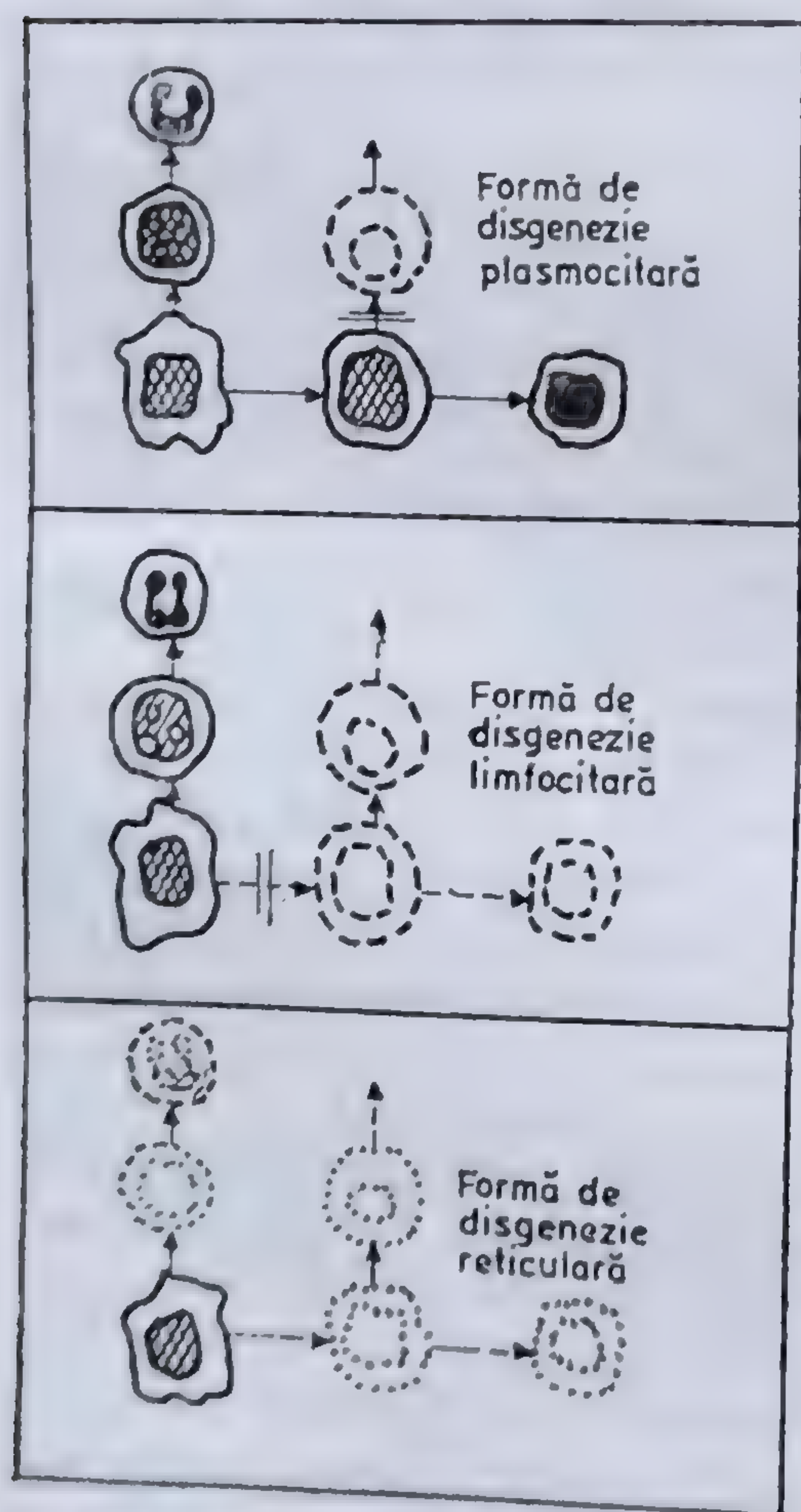


Fig. 26. — Dereglarea cooperării celulare în deficitul global imunohematopoietic (disgenezele reticulară).

În sindromul descris ca anomalie Giedion-Scheidegger disgamaglobulinemia se caracterizează prin scăderea de IgA și IgM, IgG rămânând normal sau crescut, ceea ce predispune la infecții față de majoritatea agenților infecțioși ca în orice disgamaglobulinemie.

Sindromul de disgenezie reticulară sau sindromul Wood este o tulburare gravă, dar foarte rară : au fost descrise 4 cazuri (insuficient studiate întrucât copiii mor la câteva zile de la naștere). Dereglarea constă dintr-un deficit profund de diferențiere a celulei stem, atât spre sistemul limfoid, cât și spre cel mieloid (fig. 26). Semnalat de noi în monografia apărută în 1968, este amintit în noile tratate și în raportul OMS din 1977.

E. Imunodeficit secundare

Sub această denumire se înțeleg stările de deficit variat de răspuns imun, în genere combinat T și B, cauzate de anumite stări care afectează capacitatea normală de homeostazie a organismului.

Există însă o relație sigură între statusul imunologic de bază genetic și noua stare patologică instalată, în sensul că primul condiționează pe al doilea, iar acesta agravează în plus deficitul imun bazal. Din acest punct de vedere deficitul imun secundar apare ca o adevărată complicație în evoluția altor afecțiuni care s-au instalat la un individ cu un anumit deficit imun primar, în genere parțial și pînă la o vîrstă latent. După componenta patologică care condiționează sau relevă și agravează un deficit imun primar, formele de deficit imun secundar se pot împărți în următoarele grupe după frecvența lor (tabelul nr. 12) :

1) Deficite imune secundare în neoplazii și în special în neoplaziile SCI, care vor fi tratate aparte.

2) Deficite imune secundare din anumite infecții fie acute ca virozele, fie cronice și uneori permanente ca tuberculoza, lepra anumite parazitoze.

3) Deficitele imune în alterările metabolice și toxice din bolile renale cronice, diabet, malnutriție.

4) Deficite imune prin pierderea de Ig, semnalate în patologia digestivă imună, precum și pierderile renale din sindromul nefrotic, arsuri, limfangectaziile intestinale.

Urmînd schema raportului OMS din 1977, completată cu alte date, se pot contura pentru fiecare grup aspecte clinice utile practicianului.

Dintre infecții (v. cap. III, E), tuberculoza afectează răspunsul imun în special în componenta imună celulară la nivel de limfocit T și macrofag. Deficitul imun T este evidențiat prin intradermoreacții negative în anumite faze anergice, în granule și în formele cu leziuni ulcerocazeoase, cînd testele de transformare blastică la PPD și PHA diminuează. Deficitul poate fi determinat de limfocitotoxine circulante cu efect depresiv pentru limfocitele T, stare care va determina un deficit general cu depresiune în activarea macrofagelor. În serul bolnavilor s-a găsit o alfa₂-macroglobulină (1977).

Tabelul nr. 12

Glasificarea și caracterole deficiențelor imune secundare
(după Webster, 1977)

Boli asociate cu infecții recurente	Infecții recurente fără semnificație clinică majoră
Leucemie limfatică cronică } Mielom } (H) Boala Hodgkin (C)	<i>Boli limfolde și mielolde</i> Alte paraproteinemii (H) Alte boli maligne limfolde și mielolde (C)
Malnutriție proteică (C+H)	<i>Metabolice</i> Uremie } Diabet } (C) Hipotiroidism } Deficit fier și vit. C } Deficit cianocobalamină II }
Malarie } Tripanosomiază } (H)	<i>Infecții</i> Rujeolă } Mononucleoză infecțioasă } (C) Tuberculoză } Sifilis } Lepră } Hepatită virală }
	<i>Boli inflamatorii cronice</i> Artrita reumatoidă } Sindrom Sjögren } (C) Ciroza biliară }
	<i>Granuloame</i> Sarcoidoză } Boala Whipple } (C) Boala Crohn } Granulomatoza Wegener }
Nefroză } Enteropatie cu pierdere de proteine } (H) Arsuri }	<i>Stări hipercatabolice și cu pierdere de proteine</i> Distrofie miotonică
	<i>Alte situații</i> Îmbătrânire } Malignitate } (C) Sarcină }

(C) = Afectează predominant imunitatea celulară
(H) = Afectează predominant producția anticorpi

Scăderea puterii bactericide pentru macrofagele epitelioido încărcate cu bacil Koch se explică pe această cale. În stările de hiperactivitate din anumite forme de tuberculoză, limfocitul T este puternic reactiv și *in vitro* secretă bogat MIF care contribuie la hipersensibilitatea cutanată tardivă (v. cap. III, D).

Lepra este infecția tipică care se grefează pe o stare de deficit imun celular, accentuată prin progresia infecției. În forma diseminată, diminuează răspunsul la PHA, rejectia de grefă și sensibilizarea la DNCB, care erau prezente în forma tuberculoidă inițială. Există ca și în tuberculoză un deficit al macrofagelor, care contribuie la diseminarea infecției (Webster, 1977). Succesul unor tratamente prin transfer de limfocite sau de factori de transfer limfocitar de la bolnavi în faza tuberculoidă la cei cu diseminare, atestă evoluția deficitului imun în lepră.

Infecțiile parazitare (v. cap. III, E) sunt un model de „infecție oportunistă” în care agentul proliferază pe un fond de deficit imun primar sau secundar, ca în limfoamele maligne sau după chimioterapie. Unele parazitoze cu răspândire în zonele subdezvoltate, ca malaria și tripanozomele, sunt condiționate de o stare de malnutriție, cu deficit imun secundar, accentuat prin parazitoze. *Tripanosoma gambiană* produce un deficit imun celular și o dereglare în secreția de Ig, cu apariția de lanțuri ușoare în urină. Antigenele parazitare produc în plus o stimulare nespecifică asupra limfocitelor B cu secreție crescută de IgM, dereglând răspunsul imun anticorpice față de alte infecții. Deficitul la nivel de macrofage s-a dovedit mai ales în malaria experimentală, unde parazitarea acestor celule diminuează procesul de prezentare a antigenului de către macrofage celorlalte celule cu care cooperează în răspunsul imun (Warren și colab., 1976; Brown și colab., 1977).

Cercetări experimentale și mai puține la om arată un deficit imun anticorpice sau celular în diferite parazitoze cu protozoare și cu helminți.

Există cercetări care arată că deficitul imun anticorpice față de alte infecții se datorește hiperstimulării imune prin prezența paraziților care mențin o hipergamaglobulinemie policlonală permanentă ce împiedică adaptarea SCI la noi răspunsuri imune. Testul *in vitro* cu celule splenice de la bolnavi cu tripanozoma arată un deficit al secreției de Ig după stimularea cu lipopolizaharid (Hudson și colab., 1976; Corsini și colab., 1977).

S-a pus în evidență existența de factori citotoxici pentru limfocite la animalele infectate cu *Trichinella spiralis* (Faubert și Tanner, 1975) sau cu *Fasciola hepatica* (Goose, 1977). Factori cu caracter supresiv pentru limfocite s-au izolat și din culturile de *Schistosoma* și de *Tripanosoma gambiense* (raport OMS, 1977). Se admite că, în stările parazitare, deficitul imun indus secundar de prezența parazitului este condiționat și de o stare de malnutriție, care reduce reactivitatea generală.

Candidioza cronică cutaneo-mucoasă este o afecțiune a copiilor la care există probabil tare genetice de deficit imun celular, precum și alte anomalii endocrino-metabolice, mai ales hipoparatiroidism (Webster, 1977). Testele imunologice arată la unii un deficit T, pe lângă deficitul de răspuns specific la antigenele de candida și de eliberare de MIF.

Încercările de tratament cu factori de transfer (FT), concomitent cu amfotericină B, feroterapie și corectarea insuficienței paratiroidiene dau rezultate bune fără a se putea conchide asupra efectului sigur al corectării imune prin FT.

În *infecțiile virale* (v. cap. III, E) deficitul imun a fost semnalat încă demult (Von Pirquet, 1908) în stările denumite „anergice” după febrele eruptive la copii; la acestea trebuie adăugate gripa, rubeola,

hepatita acută și altele. Burnet (1960, 1962, 1970) aduce argumente de patologie genetică care urmăresc să dovedească că gravitatea și prelungirea infecției virale la copil sunt determinate de un deficit imun celular de bază. Multe din afecțiunile autoimune în care se incriminează persistența de virusuri (LED, neuropatii demielinizante) s-ar datora unei disociații între imunitatea celulară și cea umorală. În prezent se admite că dereglările imune din viroze sunt în mare parte cauzate de acțiunea directă a virusurilor asupra SCI atît la nivelul reglării genetice (Broder și Waldman, 1978), cît și la nivelul sistemului limfoid periferic sau macrofagelor. Se consideră că dereglarea centrală ar interesa cooperarea T—B, fie prin alterarea funcției de recunoaștere a antigenelor de către celulele T infectate viral, fie prin predominanța Ts față de Th (Huang și colab., 1973; Kantu, 1975). Există cercetări care arată disfuncția limfocitelor T prin factori supresori și factori solubili cu acțiune limfocitotoxică. Avînd în vedere că anumite virusuri se localizează și se replică în celulele limfoide (ca virusul Epstein-Barr), acestea devin fie inerte la stimulul altor antigene, fie secretoare, de factori autocitotoxici. Se explică pe această cale deficitul imun, predispozant la infecții bacteriene bronhopulmonare, otice sau meningeale, ce apare după o gripă, rujeolă și alte infecții virale (Coo-vadia și colab., 1977).

Probleme similare ridică afecțiunile virale la nou-născuți, rubeola și infecțiile cu citomegalovirus. Copiii se nasc cu infecții căpătate în perioada prenatală, avînd un deficit al IgA și IgM și un răspuns deficitar la PHA. În rubeola congenitală există și un deficit în raportul IgG/IgA, scăderea IgA fiind probabil un efect al infectării virale clonelor de limfocite B secretoare de IgA (South și colab., 1975).

Deficite imune secundare unor boli cronice consumptive. Sînt cunoscute infecțiile repetate și gravitatea lor în boli toxice endogene și nutriționale. Cercetările ultimilor 10 ani au arătat deficite imune combinate, implicînd sistemele T, B și fagocitele.

În diabet, stările septice și tendința la abcese greu vindecabile se datoresc în mare parte alterării funcțiilor complexe ale granulocitelor, ca aderența, diapedeza, funcția fagocitară și mai ales funcția bactericidă (Drachman și colab., 1966; Brayton și colab., 1970; Bogdansky și Stewart, 1976). Disfuncția bactericidă nu s-ar ameliora prin scăderea glucozei după insulină. După Molennar și colab. (1976), toate *deficitele granulocitului* nu ar fi secundare hiperglicemiei, ci ar fi determinate de un deficit genetic comun, care ar afecta receptorii de membrană celulară pentru insulina necesară proceselor metabolice endocelulare.

În bolile de rinichi în fază uremică există de asemenea deficite ale funcției granulocitelor, dar mai ales ale imunității umorale și celulare. Intradermoreacțiile de tip tardiv sînt diminuate, ca și răspunsul blastice la mitogenele nespecifice (Nachlo și Coggin, 1973). Studiile făcute la bolnavii supuși la hemodializă în afara stărilor uremice arată prezența în plasmă de inhibitori ai transformării blastice, precum și un deficit celular al limfocitelor determinat de acidoza intracelulară (Weber și colab., 1976).

În nefropatiile cu sindrom nefrotic și în sindromul nefrotic pur există un deficit imun anticorplic cu scădere de Ig, datorită eliminării selective de IgG și ulterior de IgM, precum și unui catabolism crescut al Ig la nivelul celulelor tubulare (raport OMS, 1977).

În alte boli de nutriție există un deficit al imunității umorale, cu accentuată predispoziție la infecțiile microbiene în care scăderea de Ig este datorată mai ales unui catabolism crescut. Asemenea scăderi se întâlnesc în distrofiile miopatiee și în unele distrofii osoase congenitale.

În stările de malnutriție există un mare risc de predispoziție la infecții prin deficit imun global, celular și umoral. La rândul lor, infecțiile cronice sau repetate, mai ales virale și parazitare, precum și tuberculoza cronică, pot să accentueze starea de deficit imun secundară malnutriției (Serimshaw și colab., 1968; Chandra și Newberner, 1977). La necropsie se constată o atrofie a sistemului limfoid și o scădere a corpuseuilor Hassal în timus, modificări care reflectă scăderea globală de limfocite și în special de limfocite T (Smith și colab., 1971; Webster, 1977). În malnutriția medie, deficitul imun este rar, pe cînd la copii și adolescenții cu scădere marcată în greutate, ca în sindromul Kwashiorkor, deficitul este important. Pe lângă atrofia sistemului limfoid, mai ales în zonele timus-dependente, se observă și un deficit global de ADA. Scăderea populației de T cu deficite funcționale se remite după corectarea malnutriției și se restabilesc testele cutanate de sensibilizare tardivă (Ferguson și colab., 1974; Chandra, 1974).

Ca alterări speciale ale răspunsului imun, pe lângă scăderea de limfocite T se constată scăderi marcate de IgA secretoare, însoțite de infecții nazofaringiene și respiratorii severe. Pot apărea și creșteri ale IgE, prin infecții parazitare determinate de scăderea celorlalte clase de Ig (Chandra, 1975). Există de asemenea o creștere a populației de limfocite „null” cu efect depresor asupra limfocitelor T blastogene (Chandra, 1977). Cercetările asupra fagocitelor au arătat mai ales o scădere a puterii bactericide prin modificări în metabolismul glucidic și în funcțiile oxidative intracelulare (Seth și Chandra, 1972). Alterările în funcțiile complementului, cu scădere mai ales de C3 prin deficit de sinteză hepatică, accentuează în plus deficitul de apărare (Chandra, 1975).

Alte deficite, scăderile de transferină serică, Fe serie, vitamină B₁₂ și acid folic, intervin în apărarea antiinfecțioasă.

În perioada de bătrînețe există importante dereglări imune studiate în ultimul timp sub impulsul lui Burnet, care consideră starea de bătrînețe ca o diminuare a funcției imune generale, concomitent cu o stare autoimună. Ateroscleroza, bolile de nutriție, în special diabetul, tulburările digestive și coleditiiza accentuează starea de deficit imun și predispoziția la boli autoimune la bătrînii supraalimentați. În genere, la bătrînii apare o scădere globală de limfocite T; există mai ales o reducere a centrilor germinativi din ganglionii axilari (Webster, 1977). O dereglare a Ig nu apare evidentă, deși există creșteri de IgG și o tendință la amiloidoză.

F. Defecte de apărare imună prin deficit al fagocitelor

Alterările primilor factori celulari de răspuns, macrofagele sau granulocitele, determină sindroame variate care au ca expresie clinică infecții cronice cu diferiți agenți infecțioși, după tipul de deficit. Există deficite de fagocitoză intracelulară și deficite determinate de condiții extracelulare prin alterarea factorilor care favorizează funcțiile de fagocitoză, macrofagie și bactericidie. Defectele intracelulare sînt în marea majoritate congenitale, X-linked sau autosomal recesive, condiționînd sindroame bine conturate la copil. Pot să apară însă și în defectele funcționale ale aparatului fagocitar lizosomal, în special în proliferările maligne din sindroamele mieloproliferative și histiomonocitare. Cercetările arată mai rar tulburări ale sistemului peroxidazic și ale lizosomilor.

În tabelul nr. 13 sînt caracterizate toate deficitele de fagocitoză de origine endocelulară. Cel mai important prin gravitatea sa la copii este sindromul de *granulomatoză cronică*, care apare ca X-linked (Jäger, 1976) la băieți, dar și ca autosomal recesiv în formele severe, raportul băieți/fete rămînînd totuși de 7/1. Defectul constă în scăderea puterii bactericide a granulocitelor și monocitelor. Ambele celule sînt sărace în sistemul enzimatic NADH-oxidază, care condiționează creșterea intracelulară de peroxid și de superoxid de H în perioada de activare pentru bactericidie (v. cap. II, C). Deficitul se poate pune în evidență prin scăderea indicelui bactericid după fagocitarea de *b. coli* sau stafilococ (Qui și colab., 1967), precum și prin testele de reducere a NBT. Testele arată că fagocitoza este normală însă este grav afectată distrugerea intracelulară activă a bacteriilor.

Clinic, copiii fac infecții repetate grave cu stafilococ, streptococ, *b. coli* și micoze, cu formare de granuloame musculo-cutanate, mucoase și viscerale care ajung la formarea de noduli abcedanți. Mulți copii prezintă hepato-splenomegalie, anemie secundară, apoi sucombă prin stare septică. La cei cu debut mai tardiv, în formele autosomale, sînt posibile remisiuni și vindecări în a doua decadă a vieții. Gravitatea este dată de importanța tarei ereditare care pare să afecteze variabil masa de fagocite.

În forma descrisă de Ford (citată de Jäger, 1976), sindromul infecțios granulomatos este determinat de o histiocitoză hipocromă, cu splenomegalie, artrită, hipergamaglobulinemie și infiltrate pulmonare.

Este de citat și *sindromul lui Jov*, cu leziuni cutanate eczematoase, permanente, cu abcese stafilococice, tulburări determinate de deficitul chimiotactic, la care se adaugă și creșteri de IgE.

Deficitul de fagocitoză prin *alterarea cooperării cu factorii extracelulari* a fost amintit la celelalte sindroame de deficit imun celular sau anticorp, ca și la alterările generale de malnutriție.

În sindroamele limfoproliferative cu deficit T, puterea bactericidă poate să scadă prin deficitul de cooperare limfocit T-macrofag (Mackness, 1969), așa cum au arătat unele cercetări proprii (Berceanu și Gheorghiu, 1973; Berceanu și Olcoiu, 1976). Puterea bactericidă scade de asemenea în diverse afecțiuni imune cu sau fără deficit granulocitar, ca în disglo-

Tabelul nr. 13
Clasificarea și caracterile defectelor primare de fagocitoză
(Bull. OMS, Geneva, 1978)

Denumirea	Defectul funcțional	Celulele afectate	Mecanismul defect	Ereditatea	Trăsăturile asociate
Boală cronică granulomatoasă	omorie bacteriană	N,M	producție peroxid și superoxid	legată de cromosomul X	mamele au lupus eritematos cutanat
Boală cronică granulomatoasă	omorie bacteriană	N,M	producție peroxid și superoxid	RA	—
Deficit de mieloperoxidază	omorie bacteriană	N	producție peroxid și superoxid	RA	—
Deficit de G6PD leucocitară	omorie bacteriană	N	producție peroxid și superoxid	?	—
Deficit de piruvat-kinază leucocitară	omorie bacteriană	N	?	?	—
Boala Chediak-Higashi	mobilitate și omorie bacteriană	N,M	?	?	schimbarea pigmentului părului; granule în fagocite
Deficit în legarea actinei	mobilitate	N	legarea actinei	RA	—
Boala Swachman	mobilitate	N	?	RA	disfuncție pancreatică, anomalii osoase
Altele	mobilitate	N	?	?	—
Clearance defectuos	clearance fracțional	M	?	poligenic	—

LEGENDĂ : M = macrofag; N = neutrofil; RA = recesiv autosomal.

bulinemiile anticorpice, inclusiv în cele cu creșteri de IgG din bolile prin CI sau autoimune.

Deficite de fagocitoză și de putere bactericidă importante apar de asemenea în toate hemocitopeniile splenogene din bolile de sînge, cu sechestrare splenică sau prin defect central de granulopoieză (Berceanu și colab., 1977).

G. Sinteză asupra posibilităților și perspectivelor de terapie în deficitele imune

Gravitatea deosebită a unui sindrom de deficit imun este determinată în special de gravitatea deficitului în sistemul T, ceea ce face ca formele primare de deficit T din sindromul de deficit mixt sever să fie cel mai grav, ducînd la moartea în primul an de viață.

În deficitele primare dobîndite, cu hipo- sau disglobulinemie, gravitatea imediată prin infecții este mai rară, însă evoluția este grevată de apariția de boli autoimune și de cancere.

Redăm după Webster (1977) indicațiile terapeutice pentru cîteva din tipurile principale de deficit imun :

a) *Hipogamaglobulinemie* (incluzînd și cîteva cazuri de deficit de IgA): Gamaglobulină i.m. (gamaglobulină i.v., plasmă proaspătă înghețată) (N.B. Precauție la transfuziile de sînge și gamaglobulină în deficitul de IgA total);

b) *Deficit timic izolat*: Transplant de timus (cameră „millipore”) sau Thymosin;

c) *Sindromul Wiscott-Aldrich*: Factor de transfer; transplant de măduvă osoasă; gamaglobulină;

d) *Candidioză muco-cutanată*: Factor de transfer + amphotericină B, corectarea oricărui deficit endocrin sau de Fe;

e) *Imunodeficit combinat sever*: Transplant de măduvă osoasă (transplant de timus — cameră „millipore” + gamaglobulină); Profilactic — sulfadiazină pentru *Pneumocisti carinii*; Transfuzii de sînge iradiat.

Din punct de vedere practic, clinicianul trebuie să știe că formele cu hipo- și disgamaglobulinemie sînt compatibile cu o viață lungă, prevenindu-se infecțiile și evoluția spre boli autoimune prin administrarea regulată de gamaglobulină. Dozele indicate de raportul OMS (1977) sînt de 0,1 g/kg corp/lună sau de 0,025 g/kg corp/săptămînă. Unele intoleranțe (febră, rash, dispnee, hipotermie și chiar colaps) se pot preveni dacă se evită administrarea de preparate în care s-au produs macroagregate, ceea

ce s-ar realiza prin administrarea de plasmă proaspătă. Aceasta este însă contraindicată din cauza volumului mare și a pericolului de hepatită virală. Preparatele intravenoase au durată de viață mai scurtă și sînt mai puțin eficiente din cauza alterării fragmentului Fc (v. cap. II, E-1). O prăejdie deosebită o constituie reacțiile anafilactice grave, chiar mortale, la bolnavii cu hipogamaglobulinemie severă IgA care au anticorpi anti-IgA.

În perioada de infecție și profilactic în perioadele de scăderi grave Ig serice și la bolnavii cu deficit grav în sistemul T se recomandă izolarea în camere sterile și îngrijirea de un personal specializat. Terapia antibiotică va fi aplicată ori de cîte ori e nevoie, folosind antimicrobiene și droguri antifungice (amfotericina B) sau droguri cu acțiune antipneumocistis carini (pentamidină, co-trimoxazol).

Pentru bolnavii cu complicații intestinale, sindrom de malabsorbție, infecții cu *Giardia*, pe lângă tratamentul specific (metronidazol, mecoprină), tratamentul dietetic cu administrare de proteine, acid folic, vitamină B₁₂, Fe. în genere, aduce ameliorări foarte bune. Transfuziile de singe, avînd în vedere deficitul de IgA și prezența de anticorpi față de aceasta, se vor face numai în stări severe și numai cu hematii spălate.

În deficitul imun de tip T și în special în forma mixtă severă există acum încercări de *resaurare imună* de tip celular prin diverse metode, fie de grea de țesuturi bogate în celule T, fie prin factori umorali activi ai acestui sistem. Pînă în 1977 au fost urmărite 35 de cazuri de transplant de măduvă compatibilă la care s-a obținut o reconstituire totală a imunității pentru deficitul imun sever. Cu toate aceste succese există încă o rezervă avînd în vedere gravitatea reacțiilor de grea contra gazdei (Bertin și colab., 1977). În afară de încercările lui Good de grea de măduvă osoasă, la copii, transfuziile de hematii iradiate și înghețate pentru aport de enzime ADA și PNP par să corecteze pentru cîtva timp imunitatea celulară, chiar dacă nu se ameliorează cantitativ limfocitele.

Din celelalte metode de reconstituire cu țesuturi, încă discutabile, cităm ca fără rezultate grea de timus de făt de 10—16 săptămîni, grea de timus postnatal. S-au obținut totuși rezultate promițătoare de grea intraperitoneală și intramusculară de celule epiteliale timice cultivate 3 săptămîni *in vitro* (Hong și colab., 1976); metodele de grea concomitentă de timus și măduvă au dat rezultate în 8 cazuri de ataxie telangiectazică și în 2 cazuri de agamaglobulinemie X-linked. Gretele de ficat fetal, care conțin celule imune cu o competență încă redusă și cu mai puțin risc de reacție a grelei contra gazdei, n-au dat încă rezultate încurajatoare; se folosesc celule hepatice de la făt de 12 săptămîni în cantitate de $4-8 \times 10^6$.

Administrarea de factori activi timici ca extractul de timus, timozină și factor timic umoral au fost folosite în loc de celule T pentru a evita reacția de grefă contra gazdei, însă cu rezultate trecătoare în unele infecții.

Factorul de transfer a dat rezultate în multe cazuri de sindrom Wiscott-Aldrich, dar nu și în sindroamele de deficit imun sever.

Rezultatele obținute sînt controversate, dar, așa cum recomandă Good (1976), sînt necesare încercări noi pentru a găsi o metodă terapeutică de restaurare imună în aceste boli.

VI

Boli prin exces de reacție imună

A. Boli prin sensibilizare sau boli prin complexe imune

În clasificarea patogenică a bolilor imunității, grupul de boli prin hiper-sensibilizare sînt caracterizate prin exces de răspuns imun, ca un revers al bolilor prin deficit de răspuns imun. Excesul de răspuns imun constă dintr-o deviație a răspunsului normal, în sensul că aparatul celular imun rămîne activ și produce în exces Ig anticorpi, care prin reacție cu antigenele generează un exces de CI cu calități patologice. În special după 1970 apare frecvent termenul de „boli prin complexe imune”, întrucît leziunile produse în aceste stări sînt rezultatul precipitării CI. Începînd cu Germuth (1954, 1957), metodele de separare a CI în circulație (Woodruff și Wilson, 1977) au adus dovezi care atestă rolul predominant în producerea leziunilor imune acute și cronice al complexelor antigen — anticorp, în genere cu fixare de complement. Leziunile prin CI au fost reproduse și experimental, în două modalități clasice, fenomenul Arthus și boala serului experimentală. Dealtfel, Von Pirquet (1907) a intuit că, la om, reacțiile anafilactice din boala serului se produc prin reacția antigen — anticorp. A trebuit să treacă însă aproape 50 de ani ca, abia după 1955, lucrările asupra leziunilor prin CI să fie reluate sub diferite aspecte imunopatologice. De remarcat însă că cele mai multe lucrări se referă la mecanismul formării precipitatelor și al depunerii în țesuturi și mai puțin asupra mecanismului de generare a CI patologice ca deviație imună cu răspuns de hipersensibilitate și hiperimunizare.

În lucrări anterioare (Berceanu și colab., 1967, 1968, 1971, 1975, 1978) am pus în discuție relația dintre deficitul imun și stările de hiper-sensibilizare, acestea fiind o consecință a autoîntreținerii răspunsului imun la antigene care nu sînt eliminate din cauza unui răspuns imun deficitar. Generarea de CI este o consecință a persistenței în organism a antigenelor și stimulării continue a aparatului celular imun capabil să genereze anticorpi, dar inapt să curețe organismul atît de antigene, cît și de CI antigen — anticorp.

Starea de boală constă dintr-o proliferare permanentă a sistemului celular imun în ganglioni, splină și măduva osoasă, însoțită de hiper-secreție de Ig cu persistența în circulație a CI, uneori cu scădere de complement. Depunerea CI în anumite țesuturi capilare, glomeruli, sinoviala articulară și alte seroase determină o aglutinare și o agregare a plachetelor, o acumulare de leucocite, cu consecințe toxice lezionale pentru țesuturile în care s-au depus. În funcție de natura antigenelor, dar și de capacitatea de răspuns imun cu un deficit probabil genetic, leziunile prin CI pot să evolueze acut și să se vindece (cazul glomerulonefritei acute difuze),

sau pot să se cronicizeze și să dureze toată viața (unele nefropatii și vasculopatii prin CI, mai ales cu crioglobuline). Este foarte probabil ca în această evoluție cronică, cu stare de hiperreactivitate imună față de un antigen nonsell, să se producă dereglări imune mai profunde, care să condiționeze reacții imune cu autoanticorpi. Autoîntreținerea se continuă prin generarea de CI cu autoantigene și boala ia caracter de boală autoimună.

Pentru înțelegerea leziunilor și bolilor prin CI, așa cum sînt discutate în prezent, trebuie analizate următoarele aspecte: condițiile de formare a CI în circulație, în funcție de cantitățile de antigen și anticorp; condițiile de precipitare a lor pentru a forma macroagregate și a se depune în țesuturi; activarea funcțiilor biologice umorale și celulare care determinate prin leziuni CI (complement, plachete, factori de coagulare, endotelii capilare, granulocite neutrofile); modalitățile și mecanismul evoluției leziunilor prin CI; metodele actuale de determinare a CI circulante și a celor precipitate în țesuturi; boala prin CI cu alterare a răspunsului imun normal și relația cu stările de deficit imun și stările de autoimunizare.

1) **Formarea și precipitarea CI** sînt două fenomene legate între ele și determinate de relația cantitativă a antigenelor și anticorpilor în cadrul unui răspuns imun. Întrucît formarea de CI este un fenomen fiziologic normal, care apare în orice răspuns imun eficient, precipitarea și depunerea lor în țesuturi constituie o secvență de reacții care devin patologice numai în condiții speciale de răspuns imun; acestea fac să se unească complexe în macroagregate ce vor precipita determinînd leziunile din țesuturi. Trebuie ținut seamă că și în patologia CI, ca și în alte fenomene patologice, există zone de trecere cantitative și calitative între normal și patologic. Toți cercetătorii admit că în mod normal și mai ales la bătrîni există CI circulante și unele depuneri în țesuturi fără să se producă leziuni și fără o stare de boală prin CI.

Metodele actuale de determinări cantitative ale CI în circulație (Agnelo și colab., 1973; Williams și colab., 1975; Zubler și colab., 1976) au completat lucrările inițiale ale lui Dixon și Cochrane și ale lui Germuth asupra producerii leziunilor în urma precipitării și depunerii CI în țesuturi din boala serului. În desfășurarea răspunsului imun există o primă perioadă de exces de antigene care scade prin mai multe mecanisme neimune pînă în zilele 7—8, cînd se produce o scădere liniară prin formarea de anticorpi și legarea lor ca CI. Marcarea cu ^{131}I a antigenelor și complexelor arată că există o perioadă de exces de antigene cînd complexe formează agregate mai mici și nu precipită. Există apoi o perioadă de exces moderat de antigene, cînd se formează CI cu macroagregate de peste 19S și cînd există condiții fizice de precipitare și captare a lor în țesuturi. Urmează apoi o fază cu formare de complexe în exces de anticorpi circulanți cînd din nou complexe sînt mai mici și precipită mai puțin. În ultima fază, corpi și CI dispar din circulație și destul de repede și din țesuturi. Leziunile se produc în rinichi, vasele din piele și cord, în articulații și creier, așa cum au arătat cercetările morfologice (Germuth) și cele prin imunofluorescență (Dixon și colab., 1965—1970); se dezvoltă apoi în perioada formării CI prin exces moderat de antigene, adică în zilele 8—12.

Folosirea altor metode precizează că eliminarea fiziologică sau precipitarea complexelor imune depinde de legarea lor într-o rețea de agregare. După cantitatea de antigene din circulație în raport cu concentrația de anticorpi se formează rețele rapid recunoscute de receptorii macrofagelor și polinuclearelor, care astfel le vor curăța din circulație.

În relația antigen — anticorp joacă un rol și structura specială a antigenelor, dar mai ales structura și afinitatea anticorpilor. Astfel, anticorpii de tip IgG formează mai ales complexe solubile, care vor fi repede eliminate din circulație prin captarea lor de către celulele Kupffer (Arend și Manik, 1972, 1973). Separarea antigenelor, anticorpilor și complexelor prin ultracentrifugare în gradient de sucroză a precizat raporturile cantitative și tipul de anticorpi după clasele de Ig, după capacitatea de a lega complementul, care formează o rețea cu solubilitate sau afinitate particulară pentru receptorii macrofagelor.

La greutatea moleculară peste 19S (IgM) se formează rețele precipitabile. La formarea rețelelor solubile, cu IgG, joacă rol și activitatea anticorpilor pentru antigenele respective. La o afinitate redusă, complexe au calități fizice defectuoase, astfel că rămân mult timp în circulație, capacitatea de clearance a SRE fiind redusă pentru acestea. Întrucât macrofagele au receptori bogați pentru C3, legarea acestuia în anumite complexe va favoriza pinocitarea lor și eliminarea din circulație, împiedicând depunerea.

Un factor important de eliminare rapidă a CI din circulație este starea funcțională a macrofagelor. În răspunsul imun, macrofagele devin activate (v. cap. II, C) și astfel procesul de captare și degradare a CI este foarte activ. Alterarea macrofagelor sau blocarea lor experimentală (particule de carbon) ori patologică (infecții parazitare) scad capacitatea funcțională a sistemului macrofagic. Bolile genetice sau dobândite ale sistemului macrofagic scad de asemenea capacitatea lor de clearance și favorizează persistența în circulație a macroagregatelor. În patologia umană (boala serului) s-a arătat că există un moment de saturație cu antigene a macrofagelor care face dificilă captarea complexelor formate (Weigle, 1974).

2) Precipitarea CI, captarea și sechestrarea lor în vase este procesul care determină producerea de leziuni imune caracteristice bolilor prin CI. Deși cercetările sînt mai mult experimentale, se admite că leziunile morfologice și imunochimice din patologia umană sînt asemănătoare. La pătrunderea din circulație în peretele vascular a macroagregatelor de CI se pare că contribuie activitatea endoteliilor. Inițial se produce o permeabilizare crescută a celulelor endoteliale și a membranelor bazale, astfel că este posibilă efracția complexelor, depunîndu-se mai ales între membrana bazală și endotelii. Permeabilizarea este condiționată de eliberarea de amine vasoactive în primele faze ale reacției antigen — anticorp. Rolul plachetelor sanguine este foarte important, în sensul că CI eliberează un factor de agregare a plachetelor. Există de asemenea eliberări de amine vasoactive chiar de către celulele endoteliale sub influența iritantă a CI. depuse pe pereții vasului (Mc Cluski, 1960). Plachetele se aglutinează în special prin acțiunea complementului legat în CI, eliberîndu-se și pe această cale histamina și serotonina (Waalkor și Cochran, 1959; Miescher

și colab., 1960; Harrison și Cochrane, 1969), care permeabilizează în plus peretele, iar CI pătrund sub endotelii, așezându-se liniar sau în granule pe membrana bazală, devenind vizibile la microscopul electronic și prin imunfluorescență. Dacă reacția se oprește aici, în glomeruli, în locul de depuneri apar leziunile de glomerulită membranoasă care determină sindromul nefrotic și leziunile de „wire loop” considerate caracteristice în LED.

În acțiunea de permeabilizare joacă un rol important bazofilele și mastocitele din jurul pereților vasculari. Se explică astfel rolul bazofilelor din răspunsul imun patologie și relația cu anticorpii IgE. În răspunsul imun o anumită cantitate de IgE se leagă de suprafața bazofilelor cu receptori specifici pentru această Ig. Activarea bazofilelor condiționează fenomenul de „degranulare” a lor, cu eliberare de amine vasoactive și de factori de agregare plachetară. Eliberarea în plus a aminelor din plachete, pe lângă cea din endotelii și din bazofile, determină o mare alterare a permeabilității și asigură pătrunderea complexelor macroagregate în perete (Benveniste și colab., 1972).

Se pare însă că acțiunea complementului nu este totdeauna necesară pentru acest lanț de reacții, întrucât există depuneri de macroagregate imune cu leziuni glomerulare și în stările de depleție a complementului (Cochrane și Dixon, 1976). Poate că deficitul de complement cu activarea lui C3 ar avea un rol pentru activarea macrofagelor și pe această cale ar facilita captarea complexelor și ar împiedica depunerea lor (Oldstone și colab., 1974). De asemenea, complementul ar menține faza solubilă a complexelor favorizând astfel clearance-ul lor (Miller și Nussenzweig, 1975).

3) Evoluția leziunilor prin CI este determinată de rolul granulocitelor neutrofile și de activarea factorului de coagulare.

Procesele rezultate din stagnarea complexelor la nivelul pereților vasculari și din activarea complementului sînt diapedeza și acumularea granulocitelor neutrofile, realizîndu-se structura de fenomen Arthus. Captarea CI și a complementului (C5) duce la activarea reacțiilor citoplasmice și de membrană. Prin endocitoză, complexe și antigenele pătrund în citoplasmă, determină formarea de fagosomi bogăți în hidrolaze acide, care sînt eliberate prin „exocitoză” și dau citoliza granulocitelor (Pope și colab., 1974). Granulocitele neutrofile devin astfel, din celule de apărare, factori de agresiune care stau la baza patologiei imune inflamatorii și degenerative din majoritatea leziunilor de autoîntreținere hiperimune și autoimune. Cochrane și Dixon citează bolile din patologia umană în care leziunile, cel puțin la început, sînt determinate de acțiunea hidrolaze: boala Schönlein, periarterita nodoasă, alte vasculite necrotizante, inclusiv cele prin crioglobuline.

Realizarea experimentală a fenomenului Arthus, a vasculitelor și glomerulitelor în condiții de agranulocitoză determină leziuni exsudative cu edem și modificări de membrană bazală fără leziuni de tip inflamator și fără distrugerea pereților vasculari și glomerulari.

Cantitativ, eliberarea enzimelor lizosomale este strict dependentă de numărul de granulocite (Cochrane, 1971). S-au identificat proteaze acide cu acțiune pe structurile colagene, în special pe membranele bazale,

dar și proteaze neutre, active asupra complexelor proteino-polizaharidice din cartilaj, cu rol în leziunile articulare prin CI (Ziff și colab., 1960; Weissman și Spilberg, 1968).

O altă protează, alfa-colagenaza, degradează membranele bazale vasculare și structurile colagene din țesuturile articulare (Lazarus și colab., 1968). De asemenea, a fost descrisă o elastază care degradează elastina din membranele bazale și favorizează pătrunderea de CI și granulocite în tunica medie a vaselor, determinând leziuni de panarterită caracteristice (Cochrane, 1971).

După Cochrane și Dixon, alterarea neutrofilelor eliberează și unii factori activi pe kininogenul plasmatic, rezultând scăderi de kinine, cu rol posibil în leziunile prin CI și în activarea factorului Hageman.

O reacție de clivare ca C1 și C5 prin factorii din polinucleare duce la eliberarea de factori permeabilizanți cu eliberare de SRA-S („slow reacting anaphylaxis substance”) foarte importantă în reacțiile anafilactice prin CI (Ward și Hili, 1970; Taubman și Lepow, 1971). S-au izolat 3 proteine cationice cu acțiune degranulantă pentru bazofile și de creștere a permeabilității.

În procesul de activare al coagulării care însoțește leziunile mai avansate prin CI, polimorfonuclearele eliberează o tromblastină asemănătoare cu factorul 3 plachetar, activator al factorului XII și al cascadei coagulării care va genera formarea de fibrină, proces bine studiat mai ales în CID din fenomenul Sanarelli-Schwarzman.

Acumularea de neutrofile și eliberarea de mediatori ai inflamației determină, într-o primă fază, leziuni inflamatorii și distructive, cu rupere de pereți vasculari, formarea de focare inflamatorii sau inflamație difuză, ca în glomeruli. După structura organului lezat se realizează procese degenerative și inflamatorii variate. Dacă procesul imun continuă, leziunile se autoîntrețin și se ajunge la procese degenerative și de scleroză ireversibilă. Coagularea declanșată, cu depunere de fibrină și formare de coaguli intravasculari sau colagenici, ca în articulații și în endomiocard, va continua, rezultând trombuși vasculari și leziuni ischemice, care de asemenea accentuează procesele degenerative cu hialinizare și scleroză.

Sînt încă discutate leziunile prin sistemul de *prostaglandine* care intervin în fenomenele de aderență a plachetelor, precum și rolul microtubilor din granulocite în procesul de aderență a granulelor intracitoplasmice pe membranele tisulare (Henson și Cochrane, 1969; Weissman și colab., 1971, 1972).

Recent, Cochrane și Dixon (1976) rediscută rolul claselor de Ig și al acumulării de granulocite în eliberarea de enzime prin complexe imune. Factorii anafilatoxici (C3a și C5a) degranulează mastocitele și au acțiune chimiotactică pentru eozinofile și neutrofile, care agregă și aderă de pereții vaselor. Fenomenul de imunoaderență pare determinat de CI prin reacția C3 și IgG (Ward și colab., 1965, 1968, 1969). Degranularea depinde și de clasa de Ig, IgG și IgA fiind foarte active, pe cînd IgM, IgD și IgE par să fie inactive (Henson, 1971).

4) Metodele de decelare a CI în circulație și în leziune sînt foarte importante pentru diagnostic. În practica clinică au pătruns mai ales metodele de imunofluorescență și microscopie electronică, aplicate la mate-

rialul biptic după puncție renală și articulară. Aceste metode pun în evidență Ig precipitate, fracțiunile de complement, fibrina și numai indirect antigenele care au determinat boala prin complexe. Mai frecvent se pot decela autoantigenele din LED, PCE și sindromul nefrotic.

Din cauza dificultăților tehnice, metodele de determinare a CI în circulație se folosesc numai în unități bine utilate. Mannik și colab. (1974) fac o analiză a metodelor actuale și disting metode fizico-chimice și metode imunologice; Hall și colab. (1979) completează datele tehnice, precizând valoarea fiecărei metode.

Dintre metodele fizice, ultracentrifugarea pune în evidență complexe cu moleculă mică, tip 9S, formate în exces de antigen, complexe tip 9S—11S, care se produc la concentrații slabe sau moderate de antigene, și complexe de tip 30S, care apar la concentrații mari de anticorpi.

În metodele biologice de legare pe crioglobuline se folosesc complexe de tip II și III IgG-anti-IgG care au valențe libere pentru legarea CI din ser.

În tehnica cu C5a fragmentele Fc ale Ig din complexe se leagă de fracțiunea de complement la cald și apoi se pun în evidență prin difuziune în gel (Agnello, 1976). În altă metodă, Clq marcat cu ^{125}I leagă complexe din ser care apoi se determină cantitativ prin metoda RIA.

În metoda zisă de „deviație a Clq” se folosesc hematii de oaie sau bile de agaroză învelite cu IgG; după sensibilizare cu ser de bolnav se pun în evidență cantități mici de complexe (5 $\mu\text{g/ml}$), pe când prin metoda RIA concentrații mai mari (15 $\mu\text{g/ml}$) (Zubler și colab., 1976). Metodele cu complement nu detectează însă acele complexe care nu leagă complementul, iar sensibilitatea este numai pentru macroagregatele de 19—45S.

O metodă asemănătoare cu cea prin crioglobuline este metoda cu factor reumatoid care poate detecta până la 0,5 $\mu\text{g/ml}$ complexe imune.

Dintre metodele de punere în evidență a CI pe țesuturi sînt cunoscute metodele de imunfluorescență cu seruri anti-Ig marcate, anti-complement și anti-lanțuri kappa sau lambda. Tehnica nu permite evidențierea genelor exogene; în plus, unele antigene din complexe sînt blocate de anticorpi astfel că trebuie demascate prin eluarea acestora și apoi disociate. Pentru a se preciza dacă aceste complexe eluate sînt cele care determină boala sînt necesare identificări comparative cu CI din circulație. S-a observat că unele antigene local „sechestrare” pot fi lipsite de rol patogenic, așa cum sînt antigenele HBs. Există de asemenea complexe cu IgM și C3, depozitate în mezangium, care nu sînt patogene, nedeterminînd alte leziuni locale. În leziunile peretelui arterial, în hipertensiunea malignă, în PAN și sclerodermie se pot găsi complexe sau antigene străine care nu au o legătură cu leziunile existente.

Există însă și posibilitatea inversă: în leziuni sigure prin CI (ca în boala serului acută sau în fenomenul Arthus experimental), CI să fie degradate și să nu mai fie decelabile, local găsindu-se numai C3 fără Ig și nici antigene (Mc. Clusky, 1971; Cream, 1972). Rezultă că metodele de depistare a complexelor în leziune au o valoare încă incertă pentru diagnostic, indiferent dacă în leziune se identifică sau nu componente ale CI.

5) Natura bolilor prin CI și relația cu stările de deficit imun. Pe baza observațiilor clinice și ținînd seama de infecțiile variate și continue care se produc în unele deficite imune de gravitate medie ca în diversele

Boli prin complexe imune

disgamaglobulinemii și hipogamaglobulinemii, relevate în lucrări anterioare (Berceanu, 1965, 1968, 1971, 1972, 1975, 1977, 1978), se poate admite că răspunsul imun anticorpice în aceste condiții este neeficient în funcția de eliminare a antigenelor și a CI.

Ipoteza noastră, ilustrată în lucrarea din 1968, este pe deplin confirmată de J.F. Soothill, în raportul ținut la al IV-lea Congres Internațional de imunologie (Brighton, 1974), prin afirmația că „sistemul lezat este cronic suprastimulat ca un rezultat al supraexpunerii la antigene pentru că mecanismele răspunzătoare pentru excluzia sau eliminarea antigenelor sînt defective”. La această afirmație, foarte semnificativă, bazată pe lucrări personale, se adaugă încă altele prin observații clinice și experimentale (Biozzi și colab., 1971; Agnello și colab., 1972). În ipoteza noastră, deficitul de eliminare a antigenelor și CI constă dintr-o alterare a activității macrofagelor, care poate fi o dereglare intrinsecă sau o dereglare a cooperării dintre limfocitul T și macrofag sau limfocit B. Această activare incompletă a macrofagelor condiționează persistența în organism a antigenelor și astfel, prin hiperstimulare continuă, rezultă hipergamaglobulinemie și CI în circulație. Confirmarea lui Soothill argumentează în favoarea denumirii dată de noi pentru bolile prin CI ca „boli de supra-răspuns imun” sau „boli de hipersensibilizare și hiperimunizare” (Berceanu, 1968).

Deficitul de clearance al antigenelor prin macrofage se poate explica însă și prin generarea de anticorpi cu afinitate scăzută pentru antigene, formîndu-se CI cu lactice defectuoasă care precipită (fig. 27).

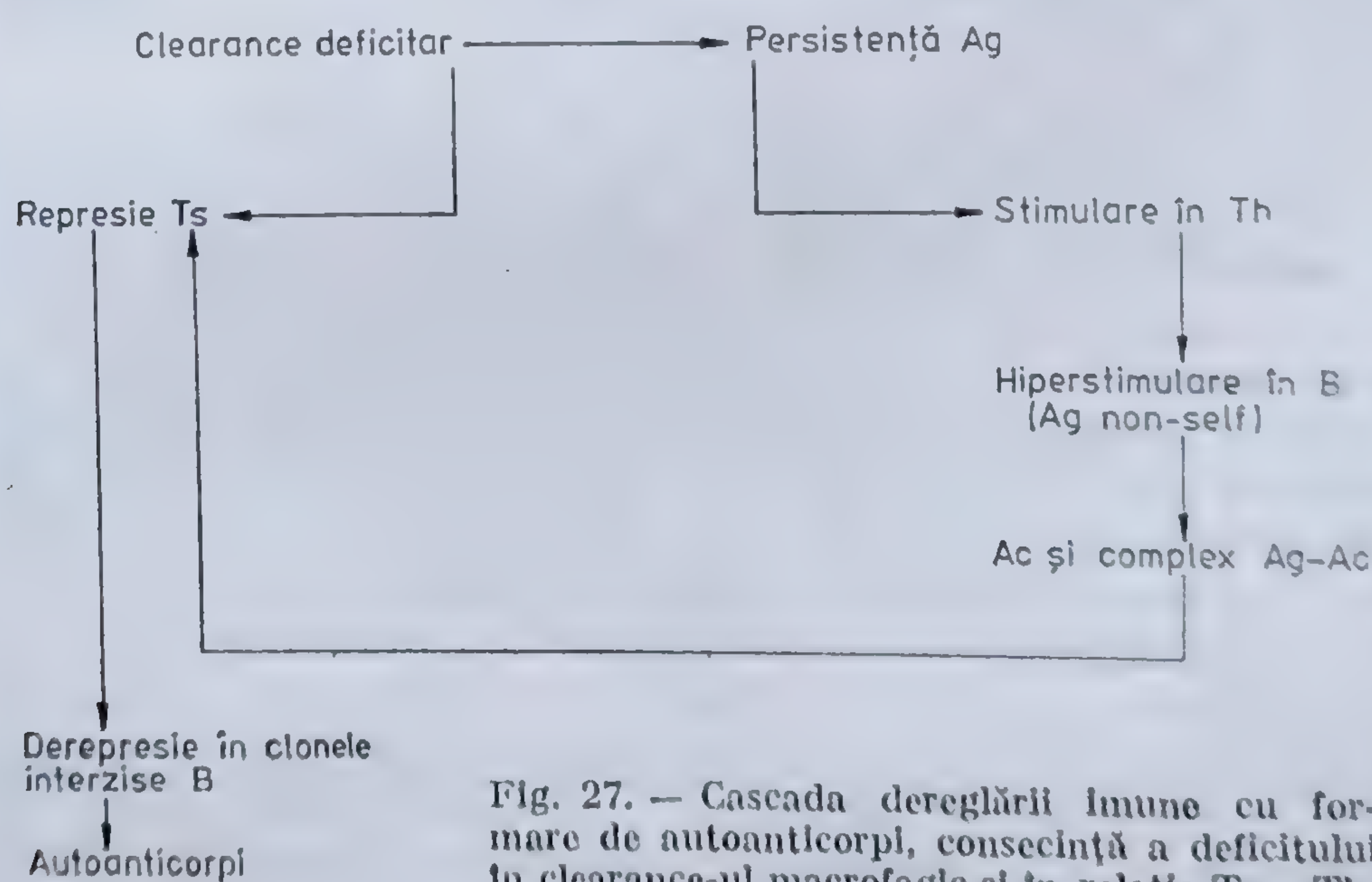


Fig. 27. — Cascada dereglării imune cu formare de autoanticorpi, consecință a deficitului în clearance-ul macrofagelor și în relația Ts — Th.

Cercetări experimentale mai vechi (Oldstone și Dixon, 1971), pe linii de șoareci diferite, arată că răspunsul la diferite antigene are eficiență diferită de la o linie de șoareci la alta. Există sigur un anumit defect de reglare în zona Ir a MHC, care alterează răspunsul imun în diferitele sale ramuri conexiale. Astfel poate fi dereglat fie sistemul T activator de macrofage, fie sistemul B pentru anumite antigene. De asemenea, prin predo-

minanța sistemului Ts pentru anumite clase de Ig sau a sistemului Th pentru altele poate apărea un răspuns imun dezordonat cu o anumită clasă de Ig în exces și cu scăderea altora, condiționând o disgamaglobulinemie în care cooperarea claselor de anticorpi nu este eficientă pentru a lega antigenele în CI eliminabile. Menținerea în stare activă de hiperstimulare a sistemului imun produce, într-o primă fază de boală cu self-perpetuare, leziuni prin CI pe un fond de infecții cronice repetate. Într-o a doua fază, ca în unele nefropatii și vasculopatii, hiperstimularea nu mai este întreținută prin antigene exogene microbiene sau virale, ci prin antigene proprii, self-perpetuarea luând caracter de boală autoimună. Cooperarea Ts — Th fiind dereglată, sistemul Ts care suprimă răspunsul celulelor B pentru autoantigene cedează în favoarea sistemului Th, rezultând un răspuns cu autoanticorpi. Deși nu în toate bolile autoimune se poate dovedi acest mecanism, prezența de autoantigene în anumite boli autoimune (LED, PCE, vasculopatii cu crioglobuline etc.) sînt argumente pentru ruperea toleranței față de self după o hiperstimulare față de nonself.

Uneori, deficitul imun care întreține formarea în exces de CI neadequate și de autoanticorpi cu afinitate scăzută poate să fie tardiv, ca în afecțiunile respiratorii cu deficit de IgA sau în alte afecțiuni cauzate de alterări ale sistemului para-HLA. Panencefalita sclerogenă după infecție rujeolică, cu producere de anticorpi față de virusul rujeolic persistenți în sistemul nervos central, se explică prin dereglarea sistemului T care coordonează producerea de anticorpi cu afinitate slabă. În alte deficite imune de tip T combinate cu hipogamaglobulinemie IgA apar, de asemenea față de anumite antigene, răspunsuri imune cu anticorpi de afinitate scăzută care sînt sursă de boală prin CI (Gershon și Paul, 1971; Chandra și Soothill, 1971).

Prezentarea separată a grupelor de boli prin hiperstimulare și boli autoimune este mai dificilă prin prisma conceptului actual, de mecanism unitar care leagă ambele grupe. În monografiile recente, bolile prin CI cuprind atît bolile prin hipersensibilizare, cît și toate bolile autoimune. Întrucît primele sînt determinate de antigene străine, iar bolile autoimune de antigene proprii, noi vom prezenta — ca și în monografia apărută în 1975 — grupa de boli prin complexe imune de hipersensibilizare prin heteroantigene separată de grupa de boli autoimune prin autoantigene. Vom preciza de asemenea rolul deficitului imun și caracterul leziunilor imune după tipul lor din clasificarea lui Gell și Coombs.

B. *Purpura vasculară Schönlein-Henoch (PSH)* (*pelioza reumatismală, purpura anafilactică* *sau alergică*)

Prin leziuni ale vaselor mici, PSH apare ca boală tipică prin CI, asemănătoare întru totul ca mecanism histopatogenic fenomenului Arthus experimental.

Considerată ca vaseulită reumatismală de către Schönlein, în 1873, și completată cu descrierea simptomelor abdominale de către Henoch,

în 1874, a fost considerată mai târziu de către Glanzmann ca boală anafilactică.

Avînd în vedere condițiile de apariție, poate fi încă considerată ca o boală hiperergică poststreptococică. Apare mai ales la copiii sub 7 ani (75% din cazuri), la 7—15 zile după o infecție a căilor respiratorii superioare sau după amigdalofaringită. Taylor și colab. (1976) găsesc prezentă infecția cu streptococ beta-hemolitic grup A la 90% din cazuri.

Simptomatologia reproduce întru totul tabloul de boală alergic-anafilactică asemănătoare bolii serului: purpură cutanată de tip papulos sau macular, uneori însoțită de reacții urticariene sau urticarie hemoragică. La 80% din cazuri apar și manifestări de poliartrită inflamatorie și de multe ori simptome abdominale cu crampe, colici, diaree frecvent hemoragică. La 30—60% din cazuri atingerea renală este prezentă, mai ales ca o glomerulonefrită acută în focar, cu hematurie, cilindurie și ușoară proteinurie. Glomerulonefrita acută difuză cu fenomene de insuficiență renală apare numai la 10% din cazuri, în genere după recidive cu tendință la cronicizare. Pot exista și alte manifestări congestive inflamatorii sistematice ca pneumonia, miocardita, iridoconjunctivita, însă foarte rar.

Examenale de laborator arată modificări apropiate de boala reumatismală poststreptococică, însă mai atenuate și mai fruste. La copiii bolnavi se depistează streptococul în gât și căile respiratorii; anticorpii specifici ASLO și anti-DNază sînt însă mai rari și de scurtă durată: după Bywaters și colab. (1958) apar în 30% din cazurile cu streptococ beta-hemolitic A. Creșterea moderată a VSH, leucocitozei, alfa₂-globulinei, gamaglobulinei și proteinei C reactivă sînt mai puțin caracteristice comparativ cu boala reumatismală și nu constituie un criteriu de diagnostic, ci mai mult de prognostic pentru forme recidivante și cronicizante.

În genere la copii boala este trecătoare și se vindecă chiar spontan. Recidivele sînt mai obișnuite la adult, unde boala poate lua formă cronică cu evoluție spre vasculite hipergamaglobulinemice (Berceanu, 1965; Bruckner și Berceanu, 1972; Miescher, 1976).

Caracterul de boală imună apare evident prin leziunile histologice cu totul asemănătoare celor din fenomenul Arthus și boala serului. Analizele imunochimice, efectuate mai ales în ultimii 15 ani, nu au putut pune însă în evidență nici antigenul microbial sau viral, nici Ig sau fracțiuni de complement, ci numai depozite de fibrină. Din acest punct de vedere este un model de boală care prin etiologia și caracterele histopatologice și clinice apare ca o boală hiperergică prin CI, în care acestea nu se pot pune însă în evidență. Într-o analiză amănunțită, Miescher susține că, deși există infecții în antecedentele imediate, inclusiv tuberculoza sau stafilococii, nu s-ar confirma natura de boală prin CI, care nu se găsește în leziune, iar anticorpii circulatori sînt foarte rari. Se pare însă că aceștia nu s-au căutat în perioada inițială de boală, după cum nu s-au căutat nici CI. Testele IDR sînt pozitive cu antigene microbiene variate (PPD, filtrate streptococice sau stafilococice); însă reacțiile sînt tardive și numai rareori imediate, așa cum ar trebui să fie într-o boală prin CI (Miescher și Müller-Eberhard, 1976). Stark (1955), prin IDR cu filtrate microbiene, obține însă leziuni cu caracter de fenomen Arthus.

Cu toate argumentele contrarii ale lui Miescher, boala Schönlein-Henoch trebuie considerată mai departe ca boală prin CI, care ar putea fi pusă în evidență prin metodele actuale. Dealtfel, lucrări recente (Jägers, 1976) o încadrează printre bolile hiperergice, în unele leziuni găsindu-se Ig și complement (Allen și Reeves, 1977). Foarte recent, Zubler (1979), într-o punere la punct asupra vasculitelor inflamatorii, încadrează PSH printre vasculitele hiperergice alături de boala serului.

Cu excepția cazurilor care se vindecă, în special la copii, evoluția pledează pentru caracterul de boală imună al PSH. Infecții repetate sau alergizări de altă natură, alimentare sau medicamentoase, precum și unele infecții fungice (Sussman și colab., 1973) reactualizează boala prin recidive și apoi prin cronicizare cu pusee acute repetate. Tegumentele membrilor inferioare apar înnegrite, violacee, uneori cu ulceratii necrotice, ca semne ale repetatelor reacții inflamatorii ale vaselor, cu extravazări sanguine și tromboze. Cu timpul se accentuează manifestările intestinale, apoi se instalează leziunile glomerulare cu caracter de glomerulonefrită cronică, cu hematurie, albuminurie și hipertensiune arterială. La cei mai mulți bolnavi cronicizați cresc Ig policlonale, în unele cazuri punându-se în evidență sindroame de disgamaglobulinemie. Este faza de *purpură disgamaglobulinemică*, descrisă inițial de Waldenström (1952), la care se găsesc frecvent crioglobulinemii și scăderi de complement. Devine evident că în aceste cazuri boala de CI cu antigene exogene s-a transformat în boală autoimună cu autoantigene și autoanticorpi de tip factor reumatoid, mai rar cu prezența de factor nuclear și aglutinine la rece.

În măduva osoasă, în ganglionii limfatici și chiar în ficat apar infiltrate limfoplasmocitare foarte bogate, ca semn al selfperpetuării imune în condiții de deficit imun care determină predispoziția la infecții repetate și la boala autoimună (Berceanu și colab., 1965, 1972, 1973; Bruckner și Berceanu, 1969). Infiltrația limfoplasmocitară poate să devină malignă, mielom sau limfom, iar hipergamaglobulinemia policlonală să devină monoclonală.

Principiile de tratament sînt indicate de natura bolii. Avînd în vedere caracterul trecător, la copii și tineri nu este necesar un tratament special pentru purpură. Dacă sînt semne de infecție microbiană se va trata aceasta, mai ales pentru profilaxia recidivelor. În cazuri cu etiologie medicamentoasă, se vor înlătura drogurile incriminate și se va interzice folosirea lor (penicilină, sulfamide, chinină și chinidină, antibioticele în general, droguri psiholeptice etc.). Se vor căuta de asemenea alergizările la anumite medicamente (citrice, șocolată, iere, crustacee etc.) evitîndu-se acestea. Se vor depista de asemenea și se vor trata infecțiile cronice cu fungi.

Formele grave cu atingere viscerală de la început (digestive, renale, articulare, cardiace) necesită tratament mai prelungit cu cortizon. În formele cronice recidivante, efectul cortizonului este nesigur sau poate dăunător, favorizînd infecțiile și prin ele purpura. În visceralizările cu hipergamaglobulinemie se vor încerca imunosupresoarele, ca imuranul și endoxanul, și poate mai bine antimalaricele de sinteză. Miescher, care admite un mecanism de hipersensibilizare tardivă, recomandă imunodepresive cu acțiune pe limfocitele T. Se recomandă de asemenea desensibilizări cu vaccinuri microbiene.

C. Cardita reumatică poststreptococică

Boala acută reumatică se datorește unui răspuns imun neadecvat față de o infecție cu streptococ hemolitic grup A, care posedă antigene cross-reactante cu antigenele structurilor miocardice. Răspunsul imun neadecvat ar putea fi genetic și ar consta din incapacitatea de eliminare a infecției streptococice din anumite focare, care, persistând, întrețin un răspuns imun complex, umoral și celular ce determină leziunile miocardice indelebile, precum și pe cele articulare.

Cardita reumatică interpretată în lumina cunoștințelor actuale de imunologie apare deci ca o boală imunologică mixtă, prin acțiunea citotoxică a anticorpilor antistreptococici, a anticorpilor față de structurile antigenice miocardice crossreactante cu structurile antigenice streptococice, precum și a acțiunii discutabilă a CI intricate cu acțiunea citotoxică a limfocitelor sensibilizate. Toate cercetările acumulate în ultimii 25—30 de ani trebuie legate și interpretate astfel ca toți factorii patogenici coroborați să explice caracterul de boală imună sau autoimună a febrei reumatismale.

De la început trebuie precizat că în producerea leziunilor din cardita reumatică inițial joacă un rol sigur toxinele microbiene endogene, dar mai ales exogene, care, eliberate în circulație, determină leziuni în toate structurile cordului, în special în miocard și în endoteliul valvular. Acțiunea toxică a acestor produse microbiene lezează structurile fibrelor miocardice și unele structuri mucopolizaharidice din valve și demască astfel anumite antigene proprii de organ, care intră în veriga patogenică a evoluției leziunilor din cardita reumatică. Organismul gazdă infectat cu un tip de streptococ beta-hemolitic A se găsește sub influența imunogenă stimulatorie a antigenelor streptococice și a antigenelor proprii cardiace. Față de aceste antigene crossreactante apar atât anticorpi antistreptococici, cât și anticorpi față de structurile miocardice.

Acțiunea ambelor tipuri de anticorpi, într-o primă fază, accentuează leziunile inițiale produse de acțiunea produselor toxice streptococice. Cum răspunsul imun nu asigură eliminarea sursei de antigen, reacțiile umorale imune continuă cu efectul lor prin autoanticorpii antistructură miocardică, la care se adaugă și reacțiile de imunitate celulară prin limfocite T sensibilizate cu efect citotoxic și citofibrilar pentru structurile tisulare.

Efectele lezionale prin mecanismul umoral anticorpice sînt mai ales de tip exsudativ și nefrotic, ca leziuni de tip II prin anticorpi și de tip III prin CI. Aceste tipuri de leziuni sînt caracteristice în endocardul parietal și valvular, în articulații și uneori în piele, seroase, rinichi, creier etc. Acțiunea citotoxică a limfocitelor sensibilizate accentuează leziunile pe fibrele miocardice, dar mai ales determină leziunile granulomatoase endomiocardice, sub forma nodulilor Ashoff, caracteristici carditei reumatismale. Intradermoreacțiile efectuate cu produse antigenice streptococice, ca și unele teste *in vitro* de sensibilizare celulară dovedesc existența unei a doua componente patologice, sensibilizarea de tip tardiv, care se intrică cu cea umorală. Rolul combinației acestor factori complecși în mecanismele

imunopatogenice din cardita reumatismală, cu leziuni toxice microbiene și cu leziuni imune (tipurile II, III și IV), trebuie reliefat printr-o scurtă analiză a fiecăruia dintre componentele patogenice lezionale.

1. Antigenele streptococice și acțiunea lor toxică și imunogenă. Cercetările microbiologice, încă dinainte de 1940, au precizat că toate tipurile de streptococ beta-hemolitic grup A pot să producă cardita reumatismală (Lancefield, 1927, 1931, 1959). Spre deosebire de glomerulonefrita streptococică care este produsă numai de un tip din grupul A, cardita reumatismală este produsă de fiecare din cele 50 de tipuri, însă cu o frecvență mult mai rară după infecția streptococică decât glomerulonefrita. Statisticile arată că chiar în infecțiile streptococice de colectivitate, cardita reumatismală se produce numai la 0,1 pînă la maximum 3%.

Analizele de înaltă tehnicitate au arătat că structura antigenică a streptococului de grup A este foarte complexă, precizîndu-se structuri biochimice așezate în membrana bazală și înăuntrul celulei microbiene (fig. 28).

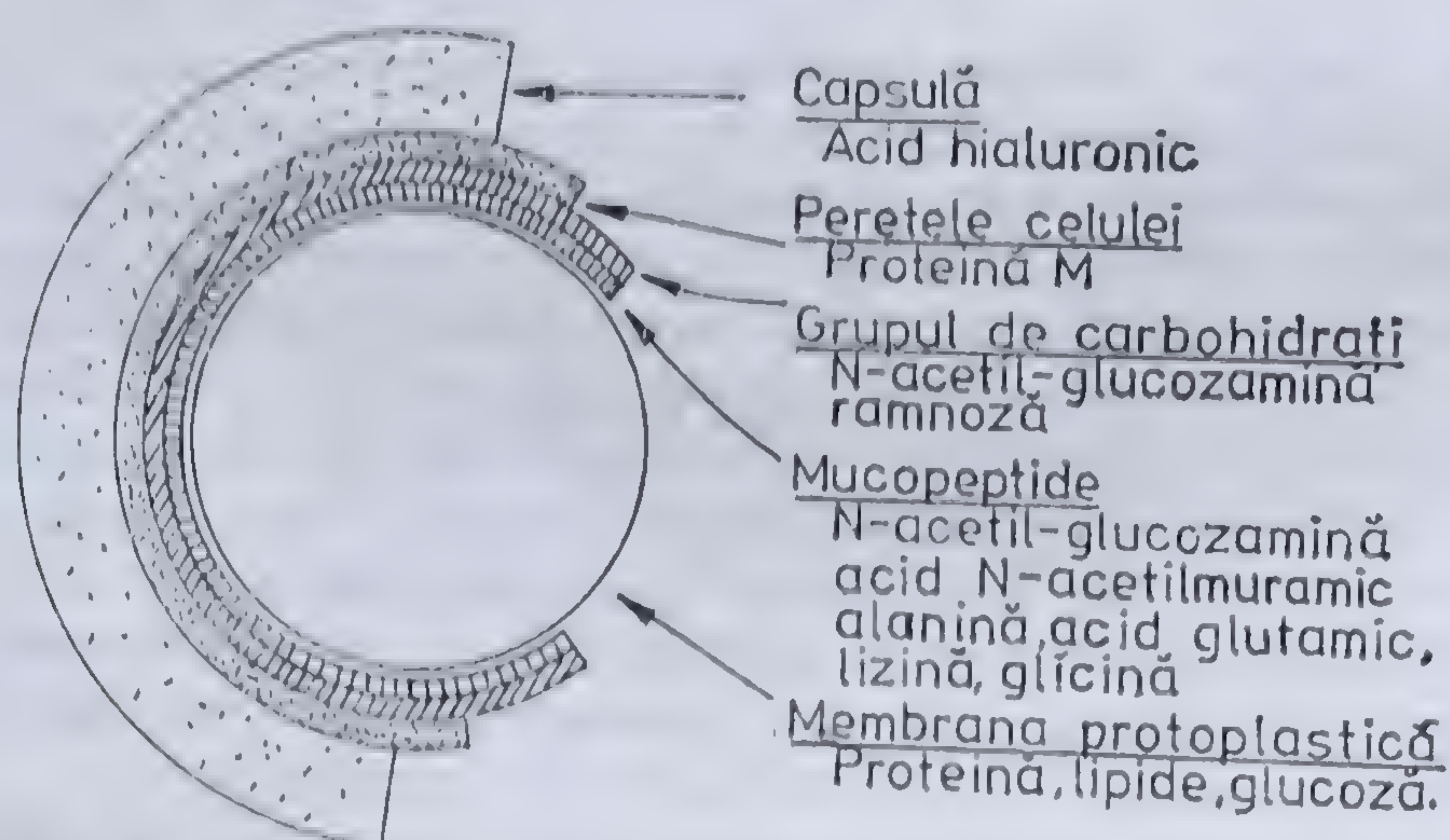


Fig. 28. — Structura antigenică a membranei streptococului hemolitic grup A (după Krause, 1963).

Sub capsula mucopolizaharidică, în peretele celulei, se găsește proteina M, considerată mult timp ca cea mai importantă în imunologia bolii. Este specifică fiecărui tip serologic din cele 60 de tipuri; este legată de patogenitatea streptococului; inhibă fagocitoza și dă IDR de tip tardiv, însă numai la adolescenți și adulți după expuneri mai îndelungate la infecții. Deși se crede că fracțiunea de imunizare tardivă nu este proteina M, ci un factor asociat care nu s-a putut izola, complexul M este antigenul care conferă prin sensibilizare celulară imunitate pe toată viața (Serobohaci, 1969).

Al doilea strat este ca structură carbohidrat, conținând fracțiunea specifică N-acetil-glucozamină, care precipită cu serul imun antistreptococic dînd o bandă omogenă în zona IgA (McCarty, 1958; Krause, 1963; Osterland, 1966). În structurile de collagen, de glicoproteine, inclusiv în valve, frac-

țiunea imonogenă este tot un grup terminal de tip N-acetil-glucozamină, în genere fixat pe o proteină și care dă crossreacții cu N-acetil-glucozamina din peretele streptococic.

În stratul următor se găsește tot complexe polizaharidice — muco-proteina M cu structură mai complexă — care, injectate la animal, dau leziuni nodulare necrotice, comparabile cu leziunile nodulare Ashoff, numai că primele se remit foarte repede.

Ultimul strat conține complexe antigenice cunoscute ca *protoplasti* cu fracțiuni antigenice specifice pentru streptococi, însă crossreactante cu membrana sarcolemică a fibrei musculare și a fibrelor musculare în general (Kaplan și colab., 1963). Produce de asemenea o sensibilizare celulară de tipul rejecției de grefă renală, motiv pentru care se consideră că aceste antigene ar fi crossreactante cu unele antigene din sistemul HLA (Chase și Rappaport, 1965; Zabrosky și colab., 1973), pe baza unor similitudini de structură chimică (Robert și colab., 1972) (vezi cap. II, D).

Antigenele extracelulare sînt produse toxice secretate în mediile de cultură de către streptococi. S-au izolat 20 de fracțiuni, dintre care unele au efect pirogen și de producere a eritemului scarlatiniform al eritrotoxinei; streptolizina O are acțiuni letală și cardiotoxică; de asemenea, proteaza, cu acțiuni necrotică miocardică, este deosebit de importantă în declanșarea leziunilor de cardită reumatică.

Dintre toate produsele toxice antigenice din structura streptococului, exotoxinele sînt singurele care pot fi considerate ca determinante pentru leziunile inițiale de miocard. Experimental însă niciuna nu produce leziuni specifice reumatismale, ci numai leziuni exsudative vasculare și necrotice, care nu seamănă cu nodulul reumatic (Gingsburg, 1972). Pînă acum singura reproducere a unor leziuni care se apropie de nodulul Ashoff a fost obținută de Murphy (1964), însă cu injecții repetate de streptococ viu la iepure și nu cu un produs toxic separat.

Ceea ce este important în patogenia reumatismului acut este că infecția streptococică persistă mult timp, inițiind astfel leziunile toxice directe pe cord și producînd o continuă stimulare imună. Nu s-a precizat cauza acestei incapacități de eliminare a infecției streptococice la cei care fac boala reumatică. Este sigur că terapia cu penicilină administrată în doză mare, pe o perioadă de cel puțin 6 săptămîni, produce o eradicare a infecției. Sînt posibile recidive în genere la copii cu complicații diverse. Se pare că o structură genetică cu un defect în zona Ir ar explica această predispoziție fenotipică, cu un deficit de apărare față de un anumit tip streptococic. Deși s-a susținut de mult o predispoziție familială, studiile făcute la gemeni univitellini arată o incidență rară la aceștia, deși au aceeași structură imunogenetică în sistemul HLA. De asemenea, nu se dovedește o incidență crescută a febrei reumatismale pentru anumite fenotipuri HLA. Unii autori consideră totuși că bolnavii cu febră reumatică au mai puține determinante antigenice în sistemul HLA comparativ cu cei care nu fac boala. Predispoziția mai mare a secretorilor din grupul sanguin O, susținută de Glynn și Galborow (1961), recent nu mai este luată în considerație.

Chiar dacă nu se cunoaște bine alterarea imună care condiționează persistența streptococilor și recidivele lor, există dovezi că această persistență ar fi în formă latentă poate pentru toată viața. Formele morfologice

descrie ca streptococ L sau alte mutații de adaptare sînt interesante ca mod de perpetuare a infecției în organism, însă nu au fost izolate în fazele de evoluție a febrei reumatismale la om, ci numai la șoarecele infectat experimental.

2. Reacțiile imune neadevurate ale organismului reumatismal. Primele cercetări au pus în evidență prezența anticorpilor antistreptococici de la începutul carditei reumatismale; mai târziu s-au precizat specificitatea și caracterele lor serologice. Persistența streptococului și a leziunilor miocardice cu eliberare de antigene tisulare întrețin persistența anticorpilor ASLO și antiproteină M. Prin imunfluorescență s-a dovedit crossreacția anticorpilor cu antigenele cardiace și antigenele streptococice (Kaplan și colab., 1970). Anticorpii sînt specifici de organ (cord, anse intestinale, mușchi striati și netezi, vase), indiferent de specie. Nu este sigur însă că ar fi specifici pentru proteina M, întrucît la animal se produc seruri specifice cu streptococ indiferent dacă acesta conține sau nu proteina M. Antigenul specific ar fi localizat în membrana microbială (Zabriskie, 1970) și ar conține proteina M, diferențele de structură fiind legate de metodele de izolare. Anticorpii serici ai bolnavilor sînt similari cu anticorpii de la animalul imunizat cu extract total de cord infectat microbial.

În perioada de boală, anticorpii în ser au o concentrație de 10 ori mai mare decît la persoanele indemne, ceea ce conferă o valoare de diagnostic pentru atingerea miocardică atunci cînd alte semne sînt incerte (Zabriskie, 1970). În plus, în alte atingeri endomiocardice ca în LED, anticorpii antistreptococici sînt absenți. Au de asemenea importanță prognostică, fiind în concentrații mai mari după 2—3 luni, ulterior, dacă procesul este în regres, scăzînd pînă la concentrații normale după 2 ani. Reapar însă în reinfecții streptococice sau poate prin reactivarea formelor L, precum și în recidivele de cardită la bolnavii care nu au fost tratați corect cu penicilină.

Există însă o diferență între anticorpii care apar numai față de antigenele cardiace întrucît se absorb numai cu țesut miocardic, nu și cu antigenele streptococice; apar de asemenea la bolnavii operați pe cord care nu au avut infecție reumatismală.

La bolnavii cu cardită reumatismală anticorpii sînt crossreactanți, absorbîndu-se atît cu antigenele miocardice, cît și cu cele streptococice. În leziunea miocardică, la imunfluorescență anticorpii apar cu IgG, însă nu este dovedită includerea lor în CI.

La bolnavii cu leziuni de valve, anticorpii serici sînt crossreactanți cu antigenele valvulare mucopolizaharidice, și anume cu fracțiunea N-acetil-glucosamină.

Dacă prezența anticorpilor specifici pentru antigenele streptococice și antigenele miocardice și valvulare este bine dovedită, nu este însă sigură acțiunea lor toxică pe țesuturile cardiace.

Reacția imună celulară este unanim considerată ca fiind aceea care menține starea de hipersensibilitate și produce leziunile cardiace granulomatoase, nodulii Ashoff, cu structură caracteristică de celule hiperbazofile, limfocite, plasmocite, celule gigante și celule caracteristice Anicov. Biopsiile făcute în cursul corectării chirurgicale a valvulopatiilor au per-

mis studiul acestor noduli, care persistă ani de zile după stingerea procesului reumatismal (Murphy, 1964). Infiltrația celulară se aglomerează în noduli, disociază fibrele musculare, care degenerază ca în procesele de leziuni citotoxice limfocitare de tip IV, în care țesutul „țintă” îl constituie fibrele musculare. Aceste leziuni de tip tardiv, semnalate de mult timp (Glaser și colab., 1956), apar după o evoluție mai îndelungată a infecției reumatismale, în genere după vârsta de 4 ani și după o perioadă mai lungă de imunitate umorală cu producere de anticorpi.

Starea de hipersensibilitate celulară este dovedită și prin testele de transformare blastică a limfocitelor bolnavilor în prezența antigenelor streptococice. Este discutabilă însă transformarea blastică cu streptolizină S, care pare să fie un mitogen policlonal ca și PHA, reacționând și cu limfocite normale (Kaisser și colab., 1972). Mai fidel și mai specific se dovedește testul de sensibilizare a limfocitelor cu producere de MIF, care este pozitiv cu antigene crossreactante de streptococ și de miocard. Natura antigenului care dă reacția MIF cu limfocitele bolnavului nu este bine precizată. Nu ar fi proteina M, căci apare și după înlăturarea acesteia prin tripsinizare; este însă un antigen din membrana streptococului de grup A, deoarece cu antigene din alte grupe testul este negativ.

În evoluția bolii testul pozitiv pentru sensibilizarea limfocitelor este de mare semnificație. Nu scade ca intensitate decât după 4 ani de evoluție, mult după ce anticorpii circulanți au dispărut. Această fază coincide cu perioada de formare a leziunilor miocardice prin nodulii Ashoff, care persistă toată viața. În statistica lui Murphy, noduli Ashoff au fost găsiți la 70% din cazurile operate pentru valvulopatii, fără evoluție clinică și cu testele umorale negative.

În încheiere, considerăm ca bine justificate următoarele concluzii ale lui Zabrisky: boala cardiacă reumatismală se datorește unui complex de factori în care se intrică o predispoziție genetică, cu deficit imun de apărare, și persistența infecției streptococice; aceasta determină răspunsul imun umoral anticorpice și celular cu limfocite sensibilizate, cu acțiune toxică miocardică. Leziunile evolutive cronice se datoresc mai ales limfocitelor sensibilizate, la care se adaugă și o acțiune posibilă a anticorpilor cross-reactanți în faza de început. Faptul că nu există o fixare a complementului în leziune, iar complementul seric nu este scăzut, pledează pentru un efect toxic redus al anticorpilor.

Leziunile inițiale după acțiunea directă a toxinelor streptococice cu caracter exsudativ și necrotic, pot să fie continuate și de acțiunea anticorpilor sau a unor CI care trebuie însă dovedite. Reacțiile imune de hipersensibilizare celulară prin streptococ și de autosensibilizare prin antigenele proprii definesc caracterul de boală autoimună mixtă prin anticorpi și prin mecanism celular care se autoîntreține. Spre deosebire însă de alte boli autoimune cu leziuni viscerale continue — cum este LED — leziunile imune din cardita reumatismală progresează mulți ani și la o anumită vârstă se pot stinge dacă s-a eliminat sursa de antigen streptococic și s-au oprit distrugerile tisulare cu generare de noi autoantigene. Cu tot complexul mecanismelor imune și autoimune, evoluția bolii este determinată în primul rând de persistența îndelungată a streptococului, care trebuie eliminat prin terapie curativă și profilactică, metodă de bază în întreruperea lanțului imunologic al leziunilor.

Terapia de imunosupresie ca în alte boli autoimune nu este justificată. Eliminarea masei de limfocite cu efect toxic pe miocard se va produce după o anumită perioadă când s-a stins infecția streptococică eliminându-se astfel sursa antigenică primară. Imunosupresivele administrate cu scopul de a distruge masa de limfocite T sensibilizate pot să scadă răspunsul de apărare imună, favorizând infecțiile streptococice și recidivele reumatismale.

D. Mecanisme imunopatologice în bolile de rinichi

În glomerulonefritele umane și experimentale mecanismul prin CI este bine dovedit; în prezent se acceptă existența mai multor mecanisme prin CI care determină glomerulitele, atât în fazele acute, cât și în cele cronice.

Primele cercetări au arătat că în boala serului, CI circulante se localizează după natura lor în mezangium și subendoteliu, între acesta și membrana bazală glomerulară (MBG). Urmărirea CI în circulație și în glomeruli, prin imunfluorescență și microscopie electronică, a precizat acest mecanism în glomerulonefrita poststreptococică. Între localizarea CI și a anticorpilor anti-membrană bazală s-a constatat o corespondență. Delimitarea sindromului Goodpasture, ca afecțiune hemoragică pulmonară prin alterarea membranelor bazale alveolare, s-a conturat un model de studiu la om a nefropatiei prin autoanticorpi, cu acțiune distructivă pentru membranele bazale.

În ultimii 10 ani, studiul sistemului C în ser și în leziune a delimitat în plus o formă de glomerulonefrită subacută cu scăderea marcată a C: glomerulonefrita cu hipocomplementemie (Verner, 1970; McClusky, 1970). Modelele experimentale și studiile la om prin imunfluorescență, microscopie electronică, serologie și investigațiile pe rinichiul grefat și rejectat pun în evidență următoarele tipuri de nefropatii imunologice:

1) *Glomerulonefrita acută sau subacută prin CI*, cu leziuni inflamatorii proliferative sau de glomerulonefrită membranoasă, avînd ca tip sindromul nefrotic.

2) *Glomerulonefrita prin anticorpi anti-MBG*, mai rară dar bine conturată în sindromul Goodpasture și în unele rejectii de rinichi grefat.

3) *Glomerulonefrita prin hipocomplementemie*.

În lumina datelor actuale trebuie revizuită ipoteza asupra mecanismului imun de evoluție de la glomerulonefrita acută spre cea cronică (Berceanu, 1975). În prezent este greu de acceptat că glomerulonefrita acută poststreptococică prin CI dacă nu se vindecă se continuă spre forma cronică printr-un mecanism autoimun, prin autoanticorpi anti-MBG. Există argumente statistice epidemiologice care arată că cele două nefropatii sînt diferite și nu au decît foarte rar o evoluție secvențială (Wilson, 1976).

Din analiza datelor experimentale și clinice recente se pot contura unele sinteze necesare clinicianului pentru explicarea mecanismului imunopatologic al nefropatiilor. Pentru aceasta este necesară o delimitare a tipurilor histologice precizate pe baza noilor investigații imunochimice,

care se pot clasa astfel (Allen și Reeves, 1977) : (1) glomerulonefrita membranoasă, tip sindromul nefrotic cu leziuni de îngroșare a membranelor bazale ; (2) glomerulonefrita proliferativă cu proliferare în celulele din endoteliu și mezangium, cu îngroșări și ruperi de membrană bazală, însă cu infiltrații polimorfonucleare reduse ; o combinație a acestor leziuni constituie glomerulonefrita mixtă membrană-proliferativă ; (3) glomerulonefrita cu exsudat inflamator în spațiile subcapsulare care formează o semilună („crescent”) sub capsula Bowman. Forma proliferativă prin leziuni intracapilare în forma cronică ajunge la nefrita lobulară cu degenerescență hialină scleroasă a mai multor anse glomerulare.

Infiltrația interstițială cu leziuni în tubii distali este reconsiderată în cadrul leziunilor prin anticorpi antimembrană bazală tubulară (MBT) (Wilson, 1975).

1) Glomerulonefrita acută prin CI

La om, glomerulonefrita prin CI este forma cea mai frecventă de nefrită acută. După Wilson, la 80 % din bolnavii studiați prin imunfluorescență se găsesc CI cu IgG, IgA, IgM și C3. Depunerea este caracteristică CI sub formă de granule fine sau neregulate, difuze sau în focare de-a lungul membranelor bazale aproape de mezangium. Alteori, granulele sînt fine și regulate, luînd un aspect liniar ca leziunile din cazurile prin anticorp anti-MBG. Ca tip de anticorpi, predomină IgG, așa cum întîlnesc în glomerulonefrita în focar cu hematurie recurentă după infecții repetate respiratorii (Berger și colab., 1971 ; Van der Putte și colab., 1974 ; Vernier și colab., 1975). Depunerea complexelor în mezangium pare să condiționeze hematuria, întrucît CI rup membrana bazală, iar sîngele trece în spațiile subcapsulare.

Depunerile mari în membrana bazală cu îngroșarea acesteia, fără leziuni de inflamație la microscopul optic, determină glomerulonefrita membranoasă din sindromul nefrotic cu proteinurie.

Depunerile de CI cu C3 extraglomerular, în interstițiile renale și pe membranele bazale tubulare, apar în nefrita de rejecție a transplantului și frecvent în LED ; pot să mai apară în unele nefrite experimentale prin hipersensibilizare cu antigene renale și antigen Freund.

De remarcat, că în majoritatea cercetărilor asupra naturii CI cu antigene exogene nu s-au pus în evidență aceste antigene, ci numai antigenul endogen ADL din LED (Lechman și colab., 1975). Foarte rar și contestabil s-au găsit antigene streptococice nefritogene. Se poate ca unele CI din nefrita poststreptococică să fie cu autoantigene de tip IgG, ca un factor reumatoid, care posibil să fie captat secundar și să nu aibă rol patogenic (Mc Intosh și colab., 1970). Există apoi CI în macroagregate eritroglobulinice, însă de asemenea lipsite de antigene streptococice.

Punerea în evidență a CI în circulație, prin metodele actuale, în cursul glomerulonefritei, a permis să se deceloz (Ooi și colab., 1977), la 15 din 20 de bolnavi, complexe de tip 16—19S, mai ales cu IgM și C3, însă tot lipsite de antigen streptococic. Wilson (1976) consideră că meto-

dele de legare C1q — celule Raji și reacția cu factor reumatoid monoclonal constituie o cale nouă pentru a se dovedi rolul CI în leziunile de glomerulonefrită (Adam, 1973).

Evoluția leziunilor după depunerea de CI este discutabilă. Se admite că prezența polinuclearelor nu este necesară pentru a se produce un anumit tip de glomerulită, deși histopatologic ele determină leziuni speciale, ca nefrita cu depozite în semilună. Activarea coagulării și a depunerilor de fibrină joacă un rol predominant atât în formele subcapsulare, cât și pentru leziunile în mezangium (Vassale și colab., 1964; Alkjaersig și colab., 1976). Există însă cercetări care arată că polimorfonuclearele accentuează depunerile de fibrină (Naish și colab., 1975), insistându-se asupra rolului proteazelor lizosomale (Saunders și colab., 1976). Plachetele, deși CI le poate agrega, nu ar avea un rol în producerea leziunilor.

În etiologia glomerulonefritei acute la om se recunoaște frecvența streptococului hemolitic nefritogen, de tip 4, 12, 24 sau 49 (Kaplan și colab., 1970). Se admite o frecvență a determinărilor renale la 13—30% din cei care fac infecții streptococice. Infecțiile sînt adesea cutanate, cu antigene T, infecțiile faringiene cu antigene M dau mai rar determinări renale. La nefritici apar anticorpi circulanți în 95% din cazuri și sînt mai ales de tip ASLO, antihialuronidază, antistreptokinază, fiind însoțiți de o scădere a complementului.

Histopatologic, glomerulonefrita poststreptococică este o glomerulită cu edem și proliferare de celule în endoteliu. Există leziuni proliferative în mezangium, vizibile mai ales la microscopia electronică. Se disting cele două tipuri de endoglomerulită proliferativă, cu necroză și hialinizare lobulară și formarea de depozite în semilună. Imunofluorescența arată că depozitele sînt de-a lungul anselor, cu dispersie granulară pe membranele bazale, sub endoteliu și în mezangium. Depunerile însă nu sînt specifice pentru etiologia streptococică.

Soarta depozitelor pentru evoluția nefritelor în forme subacute sau în forme cronice nu este bine precizată (Hall și colab., 1979). Numai la un număr mic de cazuri s-a putut urmări evoluția sclerogenă lent progresivă, cînd nu se mai găsesc depozite de CI (Baldwin și colab., 1971). Cercetările asupra CI din glomerulonefrite nu aduc date să explice leziunile de scleroză renală în definiția clasică a lui Vorhard și Fahr sau de boală Bright. Este posibil, ca și în cardita reumatică cu evoluție lungă, să apară după CI cu antigene exogene sau autoantigene, așa cum s-a arătat în glomerulonefritele cronice prin vasculite hipergamaglobulinemice și în formele cu crioglobulinemii (v. cap. XI).

Glomerulonefrite cu CI prin alte antigene exogene sînt citate din ce în ce mai mult, atât prin cercetări la om, cât și prin cercetări experimentale sau în boli naturale la unele animale.

Glomerulonefrita cu CI în care s-a pus în evidență virusul însoțeste hepatita cu antigene HB_s (Wallace și colab., 1974; Oldstone și colab., 1974) și infecțiile cu virus Epstein-Barr (mononucleoza infecțioasă și limfomul Burkitt) (Combes și colab., 1971; Brzosko și colab., 1975). În genere se suspectează ca glomerulonefrite virale toate cazurile în care nu se dovedește infecția streptococică și în care biopsia poate să pună în evidență prezența de antigene virale și anticorpi antivirali.

De reținut cazurile prin infecții parazitare, ca cele cu *Plasmodium falciparum* (Steward și Waller, 1973), de asemenea cu kalahazar și toxoplasma (Gingsburg și colab., 1974).

Nefrita sifilitică poate să apară în forma secundară sau în sifilisul congenital, cu hematurie și insuficiență renală și cu depozite bogate de CI (Gamble și colab., 1975), în care se decelează anticorpi specifici antitreponema.

Nefrită prin CI este considerată și glomerulonefrita în focar, care apare în cursul endocarditei subacute în formele rezistente la tratament. Antigenele ar fi legate de germeni asociați, ca stafilococul, întrucât se vindecă odată cu endocardita bacteriană. Nefropatiile prin CI din bolile autoimune, ca și cele din cursul neoplaziilor vor fi discutate la cap. VII și XII.

2) Glomerulonefrite prin anticorpi anti-MBG

Este al doilea tip de leziune glomerulară, bine delimitat imunologic, care apare în condiții etiologice speciale, avînd caracter de boală autoimună. Este caracterizată prin tipul de leziune glomerulară, în membrana bazală, pe care se depun Ig și C identificabile prin imunfluorescență sau microscopie electronică, după prealabilă tratare cu anticorpii antimembrană bazală marcați imunfluorescent sau cuplați cu feritină. Materialul imun se depune liniar, de-a lungul membranelor, aspectul fiind net diferit de cel granular prin CI.

Experimental, leziunile au fost realizate cu ser nefritogen (Andreas și colab., 1962; Druet, 1971) sau cu seruri anti-MBG. Anticorpii anti-MBG produc leziuni imediate pe MBG și, prin crossreacție, pe membranele bazale din alveolele pulmonare și chiar din placentă (Lerner și Dixon, 1966). De cele mai multe ori se produce fixare de C' și chimiotactism pentru polinucleare. Se pot transfera, dînd leziuni grave caracteristice (Sugisashi și colab., 1977). Există de asemenea eliminări normale de antigene de MBG care, reinjectate, produc anticorpi și leziuni pe membrane (Lerner și Dixon, 1968; Mc. Intosh și colab., 1971). În nefritele umane există de asemenea antigene de membrană în ser și în urină, identificate ca complexe de carbohidrați și crossreactante cu membranele bazale pulmonare. Prezența în circulație a acestor antigene în concentrații optime tolerogene menține o inhibiție a răspunsului imun autolog. În condiții patologice, cînd concentrațiile mari de antigene de membrană rup toleranța imună înăscută, se instalează leziuni caracteristice de *nefrită prin anticorpi antimembrană bazală la om*. În acest sens pledează așezarea liniară caracteristică a anticorpilor și posibilitatea de a fi eluați la pH alcalin din material biptic renal. S-a identificat un factor nefritogen după acțiunea collagenazei asupra membranelor bazale, care este o glicoproteină procologenică.

La om, nefrita prin anticorpi anti-MBG apare în trei condiții clinice studiate bine în prezent.

a) *Sindromul Goodpasture* este o asociere de nefrită acută gravă, uneori fulminantă la tineri, cu hemoragii pulmonare (Beirne și colab., 1973).

La necropsie, s-au pus în evidență prin imunfluorescență și prin eluție anticorpi anti-MBG renali și din alveolele pulmonare. Se pot elua 2—34 μ g anticorpi IgG/g de rinichi, care se testează specific prin RIA cu antigene obținute prin tratarea MBG cu collagenază. S-au pus în evidență și anticorpi circulanți cu o frecvență de pînă la 87 % din cazurile cercetate (Wilson, 1973).

Sindromul Goodpasture apare după o primă infecție, în special virală, cu acțiune pe membrane și cu eliminare de antigene nefritogene. Există posibilități de vindecare, prin plasmafereză și epurație renală. Prin testul RIA se poate monitoriza plasmafereza, repetîndu-se atît timp cît anticorpii persistă în circulație (Lockwood și colab., 1975). Nu se va face transplant renal decît după scăderea anticorpilor prin plasmafereză și în unele cazuri prin imunosupresie.

Dacă anticorpii nu persistă prea mult în circulație, leziunea din membrana bazală este reversibilă (Newokowsky și colab., 1971; Eisinger, 1973; Wilson și Dixon, 1973).

b) *Glomerulita cu anticorpi anti-MBG prin ser antilinfocitar* a apărut la om după folosirea în imunosupresie a serului antilinfocitar (SAL), preparat cu material de țesut limfoid ganglionar care conține și antigene de membrană bazală. Folosit în grefa de rinichi, SAL poate produce leziuni ale rinichiului grefat (Wilson, 1976). Nu apar leziuni dacă se folosește SAL obținut cu limfocite cultivate în suspensie celulară pură, care nu conțin antigene de membrană și deci nici anticorpi anti-MBG contaminați.

c) *Glomerulita prin anticorpi* se produce pe rinichiul grefat la bolnavii care aveau înainte de grefă anticorpi circulanți anti-MBG. La 20 din 34 de transplantate a apărut glomerulonefrită gravă, cu eliminare de grefă în 8 cazuri; la 28 de cazuri existau anticorpi înainte de transplantare, ceea ce explică incidența crescută a glomerulitei (Gausser și colab., 1973).

Dixon a atras atenția mai demult asupra rejecției de grefă a rinichilor la bolnavii cu nefropatii cu autoanticorpi anti-MBG. Toate statisticile însă a rată că aceste nefropatii sînt rare. Wilson și Dixon (1974, 1976), pe 717 cazuri de glomerulonefrite imune, au găsit anticorpi anti-MB pentru rinichi și plămîni numai în 34 de cazuri și anticorpi anti-MBG în 23 de cazuri. Din 259 de cazuri de glomerulonefrită prin CI, numai în 2 cazuri s-au găsit anticorpi anti-MBG. În Anglia, statisticile arată de asemenea o frecvență redusă a glomerulonefritei prin anticorpi anti-MBG care s-au găsit numai în 11 din 400 de cazuri (Petras și colab., 1974) sau în 4 din alte 500 de cazuri (Comban și Wilson, 1977). Autorii atrag atenția că prezența anticorpilor anti-MBG este de scurtă durată și, dacă nu se produc leziuni ireversibile, sînt posibile vindecări.

O localizare cu frecvență importantă (70 %) a anticorpilor anti-MB este pe MB a tubilor uriniferi; leziunile de membrană sînt limitate sau difuze (Lehman și colab., 1975; Wilson și Dixon, 1974). Leziuni de același tip apar și în nefrita interstițială, dar sînt localizate numai pe tubi fără afectarea glomerulilor. Leziunile s-au găsit în rinichiul grefat și foarte rar în glomerulonefrita cu CI (Tung și Block, 1975; Lehman și Wilson, 1975).

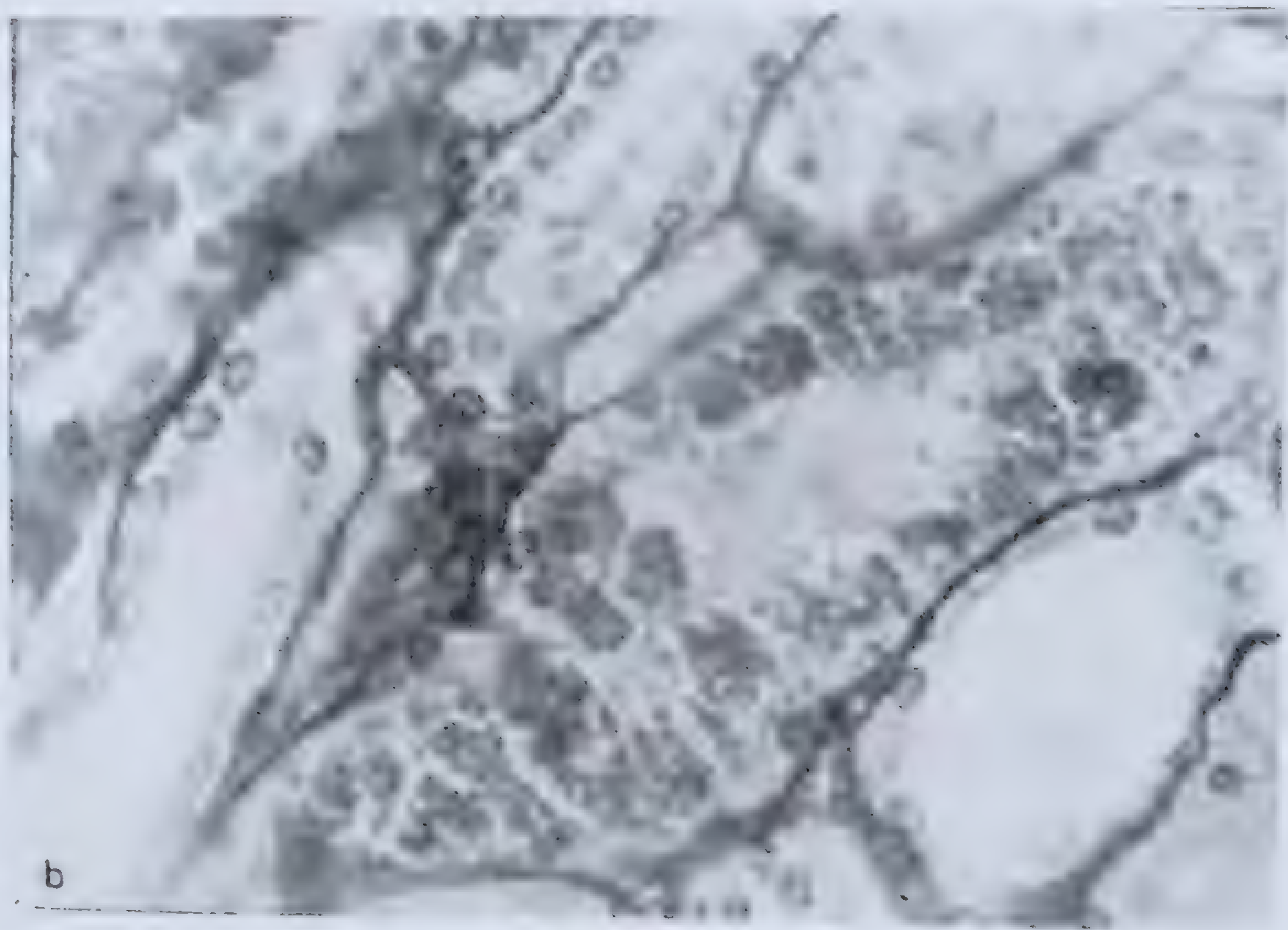
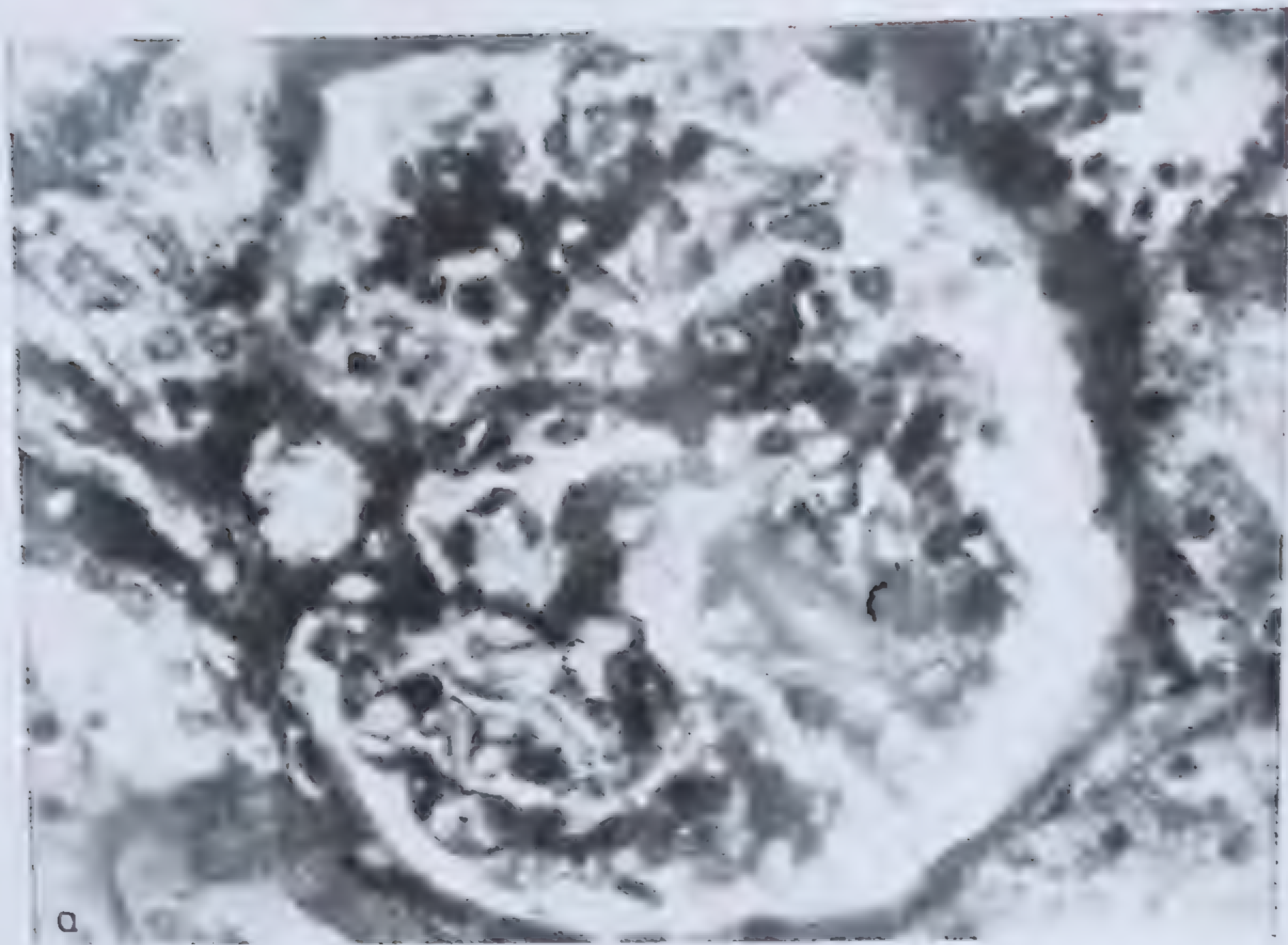


Fig. 29. — Leziuni de nefropatie lipică: glomerulită tip „wire-loop” (a); îngroșări de membrane bazale tubulare (b).

O analiză a patologiei renale imună prin anticorpi anti-MBG arată deci că anticorpii apar prin trecerea în circulație a antigenelor de MB. Acestea apar ca *antigene sechestrate* în structurile de collagen și procolagen ale MB glomerulară și tubulară și de alveole pulmonare, trecînd normal în circulație numai într-o cantitate redusă, care asigură toleranța imună față de ele. Condiții speciale, inclusiv acțiunea unor infecții virale, a unor substanțe hidrocarbonate (Beirne și Brennan, 1972) sau prin leziuni de strivire (Hume și colab., 1970), fac să treacă în urină și circulație concentrații mari de antigene și să declanșeze producerea de anticorpi anti-MB.

În nefrita interstițială prin pielonefrită, leziunile distructive inflamatorii predomină în zona medulară a tubilor distali, cu alterări numai ale membranelor bazale tubulare din această zonă. Imaginile histologice, cu îngroșarea membranelor bazale tubulare, sînt cu totul caracteristice în nefrita tubilor distali (fig. 29) (Berceanu și colab., 1956) și se explică prin acțiunea anticorpilor specifici de membrană. Este foarte posibil ca leziunile să se autoîntrețină în pielonefrita cronică prin acțiunea autoanticorpilor.

În glomerulonefrita prin CI, așa cum s-a arătat mai sus, anticorpii anti-MBG apar foarte rar, leziunile întreținîndu-se prin generarea de CI în cursul glomerulonefritei acute și subacute. Nu se știe ce se întîmplă în formele care evoluează spre nefrita cronică sclerozantă cu sindrom nefrotic și glomeruloscleroză la care se asociază în nefrita interstițială din zona medulară. Cronicizarea după glomerulonefrita acută este evidentă numai la 1% din cazuri (Vernier, 1970); cazuri de recidivă prin infecții care vor duce la cronicizare sînt însă mai frecvente (2,5—10%) (Mc Clusky și colab., 1963).

În leziunile medulare intervin desigur și tulburări ischemice, dar poate că tocmai ischemia din zona medulară cu leziuni distructive eliberează antigene și facilitează apariția anticorpilor anti-MB. Poate că acestea sînt cazurile de nefrită cronică care ajung la transplant renal cu prezența în concentrația mare a anticorpilor anti-MBG. Rejecția de rinichi transplantat în aceste condiții se poate explica pe lîngă răspunsul imun al gazdei față de transplantul alogen și printr-o reacție autoimună anterioară cu anticorpi, care devin acum agresivi față de rinichiul transplantat. Aceste date noi ridică încă probleme de imunologie specială în conducerea măsurilor pentru menținerea grefei de rinichi.

3) Glomerulonefrita cu hipocomplementemie

În afara scăderilor de complement în ser și a depunerilor în leziuni (C3), în multe cazuri de glomerulonefrită prin CI și prin anticorpi anti-MB s-a remarcat o scădere foarte marcată a complementului seric, iar depunerile de C în leziune sînt predominante. În 1975 am caracterizat această formă de glomerulită cu hipocomplementemie, sintetizînd cercetările pînă la acea dată (Berceanu, 1975). Afectiunea apare la copii între 4 și 14 ani, cu hematurie și sindrom nefrotic. Histologie apare ca o glomerulonefrită membrano-proliferativă, cu depunere de material imun lamelar, subendotelială, dar și în membranele bazale tubulare (Wilson, 1976).

Analizele imunochimice arată depuneri mari de C3 și de properdină. Wilson (1976) distinge un tip de leziune predominantă a MBG prin C1 și un al doilea tip cu afectarea ambelor membrane, glomerulare și tubulare (Wilson, 1974; Habib și colab., 1975). Depuneri de complement și de properdină se găsesc și în nefrita lupică cu scăderi mari de complement serie (West și colab., 1971).

În forma caracteristică de la copii scade atât C global, cât și C3 și properdina, rămânând normale fracțiunile C1, C2 și C4 (Noff, 1972). Evoluția este gravă, cu alură subacută sau cronică, iar durata de supraviețuire nu depășește 4 ani. Ca patogenie, este încă neclar mecanismul activării C și properdinei. Se poate ca inițial să fie o nefrită prin C1, care însă dispar din circulație și din leziune, rămânând numai C și properdina în leziuni. Este posibilă o predispoziție familială, cu alterarea genetică a sistemului C, care predispune la infecții repetate și hipocomplementemie (Peters și Williams, 1973, 1974; Thomson și White, 1973; Gissour și colab., 1975).

Activarea C și depunerea sa în glomeruli a fost dovedită și prin eluarea sa din fragmente bioptice; în plus s-au pus în evidență în circulație unele enzime și o globulină cu rol nefritogen denumită C₃NeF (Valloti și colab., 1974; Peters și colab., 1974; Schreiber și colab., 1975). Așa cum afirmă Wilson (1974), aceste noi mecanisme patogenice deschid un câmp nou de cercetare pentru lămurirea multor forme de nefrite, cu evoluție mai ales subacută, în care modificările complementului și ale căii properdinice par să joace rolul predominant (Lambert și colab., 1974).

Defectul congenital cu hipocomplementemie trebuie cercetat în special în glomerulonefrita subacută la cazuri cu predispoziție la infecții repetate. Sînt posibile și alte asocieri de deficit imun de tip T sau macrofagic (Camerun și Williams, 1977), mai puțin cercetate în nefropatii (Shanachaub, 1974). Asocierile cu unele disglobulinemii, mai ales în sindromul nefrotic, cu tulburări în titrul de IgE merită să fie urmărite în mod deosebit (Reeves și colab., 1975).

VII

Imunopatologia generală a bolilor autoimune

Selectînd cu mult discernămint cunoştinţele actuale, în genere analitice, şi confruntîndu-le cu unele sinteze mai vechi (Mitchinson, 1968; Nossal, 1968), precum şi cu unele încercări sintetice mai recente (Jerne, 1971; Katz şi Benacerraf, 1972; Nossal, 1975; Playfeier, 1975; Rose, 1975; Swamborg, 1976), vom încerca să conturăm o concepţie cît mai simplă asupra patogeniei leziunilor şi bolilor autoimune pe care clinicianul trebuie să le precizeze ca diagnostic pe baza unei investigaţii noi în vederea unei terapeutici cît mai specifice.

În concepţie unitară (cap. IV), procesele imune prezintă o ramură „activă” de eliminare a antigenelor nonsell prin răspunsul imun şi o ramură pentru conservarea antigenelor self structurale, toleranţa imunologică înăscută, aceasta din urmă instalîndu-se în perioada dezvoltării embrionare, ca o consecinţă a contactului dintre SI şi antigenele tisulare pe cale de maturare. Această populaţie limfoidă constituie „clonele interzise” sau „clonele în deleţie” (Nossal, 1975).

Încă prin cercetările lui Burnet şi ale lui Medawar şi colaboratori s-a dovedit că există o toleranţă imună înăscută faţă de toate antigenele de organe, care au venit în contact cu sistemul limfoid. Pentru structurile tisulare, care topografic rămîn în afara contactului cu limfocitele circulante, nu există instalată o toleranţă imunologică înăscută. Sînt aşazisele „antigene sechestrare” ca tireoglobulina, cristalinul, materialul uveal al ochiului şi cel spermatogenic. În această concepţie, un răspuns imun faţă de antigenele proprii poate să se producă pe două căi patologice: 1) prin ruperea toleranţei imune faţă de autoantigene; 2) prin expunerea antigenelor sechestrare la acţiunea aparatului imun.

O primă schemă de clasificare expusă de noi încă din 1968 pe baza acestor mecanisme împarte bolile imunologice în două grupe mari:

1) Boli prin ruperea toleranţei imune faţă de antigene self, ca LED, PCE, AHAI etc.

2) Boli prin reacţie imună faţă de antigene sechestrare ca tiroidita autoimună, oftalmia simpatice şi aspermia autoimună.

Diversificarea cunoştinţelor asupra funcţiilor aparatului imun pentru clinician nu a schimbat fundamental această concepţie. S-au adăugat însă noi date de care trebuie să ţinem seama pentru a explica situaţii patologice specifice diferitelor forme de boli autoimune.

A. Sinteză actuală asupra patogeniei bolilor autoimune

Se admite că există boli autoimune complexe, ca LED (Playfeier, 1975; Rose, 1979), în care se constată o tulburare profundă a aparatului imun cu declanșare de răspuns autoimun umoral și tisular față de mai multe antigene. Există însă boli autoimune cu o dereglare mai simplă, în genere legată de alterarea unei ramuri a sistemului imun, de cele mai multe ori în funcție de modificările structurilor antigenice, cum ar fi anemia hemolitică care apare după infecții virale sau sub acțiunea unor droguri.

O concepție nouă trebuie să țină seama că cercetările actuale nu mai fac o separare tranșantă între răspunsul imun față de nonself și toleranța față de self. S-a dovedit că în circulație există concentrații mici din toate antigenele self, sechestrate sau nesechestrate. S-a descris, spre exemplu, prezența în ser a tireoglobulinei și a proteinei encefalitogenă, față de care se consideră că nu ar exista toleranță imună deoarece aceste substanțe nu apar în circulația generală. Lucrări mai vechi, ale lui Mitchinson, au precizat posibilitatea inducerii unei stări de toleranță, prin cantități mari de antigene, care blochează răspunsul limfocitelor B (v. cap. III, H). Toleranța prin concentrații minime de antigene, demonstrată mai recent, presupune că limfocitele T supresoare inhibă răspunsul antiself al limfocitelor B, primele jucând rolul clonelor interzise în concepția lui Burnet. Această completare a ipotezei inițiale duce la concepția că și toleranța imună este un fenomen imunologic activ, comandat genetic și menținut prin cooperarea Ts — Th — B (Nossal, 1975), (v. cap. III, H).

Descoperirea anticorpilor anti-idiotipuri (Jerne, 1976) arată că acești anticorpi intră în reglarea răspunsului imun față atât de self, cât și față de nonself. De la cercetările lui Christian și Abruzzo (1965), s-a renunțat la conceptul de „horor autotoxicus” al lui Ehrlich, întrucât în organism există anticorpi în concentrație mică față de toate autoantigenele, așa cum sînt și anticorpii anti-idiotipuri. Acești autoanticorpi ar regla răspunsul imunologic general prin blocarea răspunsului imun față de autoantigene. În condiții fiziologice, self-antigenele circulante, autoanticorpii și anticorpii anti-idiotipuri ar menține un efect supresiv la nivel de limfocit Ts care ar determina starea de imunorepresie față de antigenele self.

Mecanismele posibile pentru ruperea toleranței imune ar fi, după Burnet, de trei feluri: (1) condiții care să producă un răspuns imun față de antigenele sechestrate; (2) condiții care să rupă toleranța imună înăscută ca în stările de hipersensibilizare cu antigen Freund sau după infecțiile virale, în special prin modificarea antigenelor self; (3) proliferarea malignă a sistemului limfocitar cu alterarea funcțiilor clonelor interzise sau a celor active, care nu mai recunosc antigenele self și produc răspuns autoimun, model AHAI din leucemia limfatică cronică.

Ținînd seama de unele ipoteze actuale asupra relației dintre răspunsul imun și toleranța imună se pot formula următoarele mecanisme de boală autoimună: (1) *Trecerea în circulație a unei concentrații mari de antigene self, care să depășească pragul tolerogen și să activeze astfel fie*

limfocitele Th depresate, fie direct limfocitele B. Aceasta este posibil în stări infecțioase sau toxice care „descoperă” și descarcă cantități mari de antigene (ca în bolile prin CI, ca febra reumatică, glomerulonefrita cu anticorpi anti-MBG). (2) *Stările de hipersensibilizare* întâlnite în patologie în bolile prin CI, în care hipersensibilizarea se produce prin antigene nonsel self persistă ca urmare a unui deficit imun. Se produce o dereglare a răspunsului imun cu exces de antigene, de CI, de anticorpi și probabil de anticorpi anti-idiotipuri, care ar deregla cooperarea imună normală între T și B. Aceasta duce la o scădere a imunodepresiei specifice față de un anumit autoanticorp, antigenele nonsel self putând stimula celulele B pentru self, care, eliberate de acțiunea lui Ts, pot să producă un răspuns autoimun față de self-ul respectiv. Hiperimunizarea prin antigen Freund ar acționa asemănător, mai ales dacă se încorporează extrase ale sau autoantigenice: fracțiunea antigenică din complexul microbial omorît stimulează limfocitul Th, precum și limfocitul B reprimat, depășind imunorepresia prin limfocit Ts. Apare astfel un răspuns autoimun. (3) O cauză frecventă în patologia clinică este *acțiunea unor antigene străine* cu caracter de haptene care, pătrunse în circulație, modifică structura antigenelor proprii. Există o bogăție de cercetări experimentale care reproduc reacțiile autoimune prin această stimulare imună cu substanțe haptenice administrate intravenos, intraperitoneal sau prin contact cutanat, care dereglează răspunsul imun determinând autoimunizări. Recent, Rose (1979) conchide că această modalitate patogenică condiționează cele mai multe boli autoimune umane. Infecții cu virusuri care aderă pe celule modificându-le antigenele de suprafață (ca în PTI sau în AHAI), precum și efectele autoimune prin droguri sau diverse stări toxice care alterează celulele sau structurile tisulare (fibrelor musculare, membranele bazale etc.). (4) *Infecțiile, în special virale* (v. cap. III, E), creează încă o condiție particulară de autoimunizare. Așa se întâmplă cu infecția mononuclearelor prin virus Epstein-Barr și infecția celulelor din sistemul nervos central prin virusurile vaccinei și rubeolei, care schimbă structura antigenică a celulelor infectate. În genere, se produce o disociere între răspunsul imun anticorpice și cel celular, față de virusul infectant, cu consecințe patologice importante. Cercetările experimentale și observațiile la om au arătat că, pentru anumite antigene circulante sau sechestrate ca Ig, hormonii, tireoglobulina, sînt necesare modificări de structură chimică pentru a deveni puternic imunogene și a produce o reacție autoimună. Cercetări recente asupra producerii de autoanticorpi față de IgG și tireoglobulină au arătat diverse modalități de modificare a lor, ca încălzirea sau cuplarea cu alte antigene, cum este lipopolizaharidul sau chiar combinarea lor în CI (Weigle, 1975). De asemenea, modificarea unor produse antigenice în cursul unor infecții cresc puterea lor imunogenă (5). *Antigenele crossreactante* rămîn un model clasic de producere a bolilor autoimune (v. cap. VI, C). În bolile autoimune care apar în variate neoplazii se produc eliberări de antigene din țesuturile neoplazice crossreactante cu alte antigene proprii; astfel apar boli autoimune ca sindromul nefrotic, AHAI, sclerodermia și altele. (6) *Alterarea SI central* prin infecții virale sau prin stări de hipersensibilizare constituie o altă modalitate de mecanism autoimun. Trebuie ținut seama că în patologia experimentală bolile autoimune spon-

tane apar numai la anumite linii de animale, ca boala lupică la șoarecele NZB/W; de asemenea, inducerea experimentală a tiroiditei autoimune și a bolii lupice sunt dependente de structura genetică a sistemului H-2. Se cunoaște frecvența pentru anumite boli autoimune dependentă de sistemul HLA. În afară de predispoziția genetică, există însă și alterări ale SI central, așa cum s-a arătat în infecții virale care dereglează relațiile Ts, Th și B, alterând funcția de recunoaștere a receptorilor (Broder și Waldman, 1978).

B. Clasificarea bolilor autoimune

Întrucât patogenia bolilor autoimune nu este clară pentru toate grupele de boli, o clasificare strict patogenică este foarte dificilă. Credem că pentru clinician este necesară totuși o clasificare și o prezentare pe grupe patogenice (Berceanu, 1968, 1975). Raportate la ipotezele patogenice actuale, unele grupe se conturează după predominanța anumitor leziuni. În altele, mecanismele patogenice sunt complexe, dar predomină un tip de leziune, cum sunt bolile de collagen. În sfârșit, rămâne o grupă largă de boli cronice cu mecanisme de autoîntreținere diferite, self-perpetuarea răspunsului imun fiind condiționată de persistența anumitor antigene străine, ca antigenele virale din hepatita cronică agresivă la care se adaugă self-antigene modificate. În mecanismele patogenice ale unor boli pulmonare și digestive este, de asemenea, discutabil rolul infecțiilor cronice, rolul deficitelor imune de tip umoral, mai ales de IgA, și rolul factorului genetic.

Ținând seama de toți acești factori (determinismul genetic, deficitul imun, toleranța imunologică slabă, antigenele sechestrate cu concentrații de antigene în limite tolerogene, persistența unor antigene nonself), bolile autoimune sau presupuse autoimune pot să fie abordate după schemele elaborate anterior de noi și anume:

Clasificarea bolilor autoimune

1) *Boli prin antigene sechestrate*: Tiroidita autoimună. Oftalmia simpatică. Aspermia. Neuropatiile demielinizante.

2) *Hemocitopenii autoimune*: Anemia hemolitică autoimună (AHLAI). Purpura trombocitopenică idiopatică (PTI). Purpura trombocitopenică (PTT). Aplazia medulară și anemia prin eritroblastopenie. Boala Biermer.

3) *Bolile de collagen*: Lupusul eritematos diseminat (LED). Poliartrita cronică reumatoidă. Periarterita nodoasă. Boala Takayasu. Arterita temporală cu celule gigante. Polimialgia reumatoidă. Sindromul Sjögren. Sindromul Stevens-Johnson. Sindromul Behçet. Sclerodermia. Polimiozita și dermatomiozita.

4) *Boli cu mecanisme hiper- și autoimune complexe*: Miocardopatii primitive sau postvirolice. Hepatita cronică agresivă. Afecțiuni digestive: gastrita atrofică, ileita terminală și enterocolita hemoragică.

C. Lupusul eritematos diseminat (lupo-eritematoviscerita sistemică) (LED)

LED este boala imună cea mai bine studiată și dovedită ca afecțiune autoimună sistemică a țesutului collagen, care prezintă aproape în toate compartimentele organismului leziunea clasică de degenerescență sau necroză fibrinoidă. Leziunea de degenerescență fibrinoidă a fost considerată, încă din 1933, ca leziune alergică a structurilor de collagen. Mult mai târziu, după 1950, s-a arătat că leziunea de degenerescență fibrinoidă a țesutului collagen este numai o modificare fizică prin depunerea de CI variate, concomitent cu un material fibrilar, care nu este altceva decât fibrină rezultată din activarea coagulării. De aceea sînt mulți autori care includ în bolile de collagen și afecțiunile generate de CI prin hipersensibilizare cu antigene cunoscute, ca glomerulonefrita și cardita reumatismală poststreptococică (Miescher, 1976).

Există câteva date importante în cunoștințele asupra bolii lupice sistemice. Mai întâi, Hebra (1845) descrie forma cutanată, iar Cazeave și Chauzit (1852) folosesc termenul de lupus eritematos. Kapossi (1872) și Ossler (1895) descriu determinările viscerale folosind denumirea de „eritem exsudativ multiform”. Descrierile clinice de mai târziu (Keefer și Felty, 1924; Goekerman, 1927) capătă o semnificație caracteristică numai după ce Gross și Klemperer (1940—1948) precizează unitatea bolii, descriind leziunile morfologice caracteristice, degenerescența eozinofilă și degenerescența bazofilă cu formarea de corpi hematoxiliniici. Acești autori încadrează în endocardita lupică și endocardita abacteriană descrisă anterior de Liebmann și Sachs (1924), caracterizată prin leziuni valvulare și parietale verucoase. În jur de 1950 se conturează perioada morfologică a bolilor de collagen, care, sub influența lui Klemperer, se generalizează la toate afecțiunile cu leziuni viscerale de degenerescență și necroză fibrinoidă. Leziunea de „wire loop” (ansă de sîrmă), cu îngroșarea anselor glomerulare, a fost considerată ca o leziune patognomonică pentru boala lupică, deși azi se recunoaște că este o leziune de membrană bazală întâlnită în multe nefropatii din bolile imunologice.

Puțin înainte de 1950 începe perioada de cercetări imunologice, care precizează diagnosticul serologic și morfologic al bolii lupice, și încep cercetări experimentale pentru reproducerea sa (Hardgraves, 1948, 1952; Miescher, 1955—1960). Cam în aceeași perioadă se descriu modificările serologice imune nespecifice, ca reacția Wasserman fals pozitivă, hiperagmaglobulinemia și prezența unor izoanticorpi (Callender și Race, 1946).

Descrierea bolii lupice spontane la șoarecele NZB (Holyer și Howie, 1963; Mellors și colab., 1969), mult discutată de Burnet ca mecanism autoimun genetic, precum și descoperirea factorului antinuclear, scăderea complementului seric și depistarea sa în leziunile „wire-loop” au conturat caracterul de boală autoimună a LED înainte de 1970.

Simptomatologia clinică atrage atenția prin câteva grupe de simptome importante care, bine observate de la început, ne pun pe calea diagnosticului: *febra* neregulată și moderată, în afară de cazurile severe cînd poate să aibă caracter septic hiperpiretic; *dureri articulare* difuze și puțin

caracteristice la care se adaugă *inflamația exsudativă a seroaselor pleuro-pericardice*: *simptomele cutanate* cu roșeață a feții, cu caracter simetric de „fluture”, sînt simptomele cele mai obișnuite care caracterizează lupusul încă nevisceralizat; *semnele de nefropatie glomerulară*, cu hematurie și albuminurie, atingerea cordului și uneori atingerea polimorfă a creierului sînt caracteristice pentru perioada de visceralizare.

Splenomegalia și adenomegalia, uneori de dimensiuni mari, pot să deruteze diagnosticul spre boli limfoide proliferative maligne, mai ales boala Hodgkin sau adenopatii cu leziuni de graniță de tip angioimunoblastic. În multe cazuri cu asemenea leziuni limfoide, *atingerea articulară* sau a altor seroase, precum și *cea renală* sugerează diagnosticul de boală lupică. În tabelul nr. 14 redăm frecvența diferitelor manifestări clinice.

Nestor (1979), în Spitalul clinic Fundeni, constată următoarea frecvență a semnelor clinice în boala lupică: (a) determinări cutanate — 60 bolnavi (3 bolnavi cu lupus discoid) 93,8%; (b) determinări articulare — 51 bolnavi (1 bolnav de necroză aseptică a capului femural postcortico-terapie) 79,6%; (c) determinări renale — 42 bolnavi 65,5%; (d) determinări seroase — 20 bolnavi 31,25%; (e) determinări hepatice — 8 bolnavi 12,5%; (f) determinări cardiace — 7 bolnavi 10,9%; (g) determinări ganglionare — 9 bolnavi 14%; (h) determinări cerebrale — 2 bolnavi 3,1%; (i) determinări hematologice — 4 bolnavi 6,2%.

Într-un caz urmărit de noi (Berceanu și colab., 1958), simptomatologia și evoluția au fost foarte derutante: recidive de tromboflebită, apoi de pericardită și insuficiență cardiacă timp de aproape 2 ani, după care episod febril grav cu leziuni ulcerative oculare și labiale ca în sindromul Behçet, la care s-a asociat monoplegie superioară stîngă și apoi hemiplegie. Diagnosticul biologic a confirmat cu certitudine acest caz de boală lupică cu simptomatologie foarte polimorfă.

Investigațiile imunoserologice și importanța lor în diagnostic și patogenie. Testele curente de laborator arată unele modificări care ne pot sugera boala lupică fără să fie specifice.

Singele periferic poate să arate un grad variat de anemie, însă la 5—10% din cazuri (Miescher, 1976) anemia este hemolitică autoimună cu test Coombs pozitiv, cu ser antigama și ser anticomplement. Există cazuri în care hemoliza acută poate constitui debutul bolii lupice. În alte cazuri, anemia hemolitică este un sindrom asociat, o complicație care poate să apară brutal în recidive. În multe cazuri de hemoliză acută cu anticorpi complecși, uneori cu panaglutinine, există scăderi pînă la 3 g hemoglobină care determină o gravitate externă.

Celelalte elemente sanguine periferice pot fi normale sau cu unele modificări cantitative care țin și de terapia prelungită cu cortizon sau cu imunosupresive. Leucocitele pot să fie crescute la început, însă de cele mai multe ori există o leucopenie moderată sau severă pînă la 2 000 de leucocite, uneori și cu limfopenie. Trombocitopenia se întâlnește cam la jumătate din cazuri, însă simptomele purpurice sînt rare. La femeile tinere, noi suspectăm totdeauna PTI ca semn sau complicație de boală lupică. Cercetările imunologice pot să pună în evidență anticorpi aglutinanți antitrombocitari și antileucocitari și uneori chiar factori limfocitotoxici.

Tabelul nr. 14

Frecvența manifestărilor clinice (%) în boala lupoasă după diferiți autori (după Miescher, 1976)

	Bellevue Medical Center 127 cazuri	Harvey și colab. 105 cazuri	Dubols 520 cazuri	Jessar și colab. 44 cazuri	Shearn și Pirofsky 34 cazuri
1. Simptome generale :					
pierdere de greutate	60	71	51,3	100	74
febră	97	86	83,6	95	100
2. Piele :					
toate formele	72	85	71,5	68	91
erupție în fluture	40	39	56,7	—	—
erupție discoidă	16	—	—	—	—
urticarie	16	—	—	—	—
erupție buloasă	6	—	6,9	—	—
purpură	12	9	19,8	—	15
erupție după expunere la lumina solară	22	11	32,7	—	58
membrane mucoase	—	14	9,1	18	—
unghii	9	—	—	—	—
3. Articulații :					
toate formele	81	90	91,9	77	86
artrite tranzitorii	40	—	—	—	—
artrită cronică fără deformări	20	—	—	—	—
artrită cronică cu deformări	20	27	26,3	—	12
4. Rinichi :					
toate formele	61	65	46,1	70	62
nefrită	55	—	—	—	—
nefroză	6	—	23,0	—	—
afectarea rinichiului cu hipertensiune	15	14	—	18	32
uremie	—	11	18,0	—	—
5. Inimă :					
toate formele	54	52	—	70	—
tahicardie	54	—	—	—	—
cardiomegalie	30	15	15,7	34	—
auscultație patologică	32	44	21,3	55	71
insuficiență cardiacă congestivă	10	8	5,0	—	21
electrocardiogramă patologică	56	—	35,1	—	—
6. Membrane seroase :					
toate formele	56	—	—	—	—
pericardită	15	45	30,5	23	18
pleurezie	39	57	45,0	39	24
peritonită	13	0	11,3	—	15
7. Pulmon :					
infiltrații atipice	15	22	0,9	20	—
8. Ficat :					
hepatomegalie	35	32	23,2	29	44
icter	6	3	3,8	—	12
9. Splină :					
splenomegalie	21	15	9,0	27	41
10. Ganglioni limfatici :					
adenopatii	48	58	58,6	37	68
11. Tract gastro-intestinal :					
toate formele	25	10	53,2	22	35
12. Glandă tiroidă :					
hipertrofie	3	—	—	—	—

	Bellevue Medical Center 127 cazuri	Harvey și colab. 105 cazuri	Dubois 520 cazuri	Jessar și colab. 44 cazuri	Shearn și Pirofsky 34 cazuri
13. Glandă parotidă : hipertrofie	5	—	—	—	—
14. Vase sanguine periferice : toate formele	20	—	—	—	—
sindrom Raynaud	15	10	18,4	16	6
tromboflebită	16	—	—	—	—
15. Sistem nervos central : toate formele	44	—	25,5	—	—
psihoze	22,5	19	12,1	9	—
convulsii	10	17	13,8	7	15
16. Sistem nervos periferic : toate formele	14	—	11,7	—	—
17. Ochi : toate formele	15	30	—	20	28
„corpi citoizi”	8	25	9,6	—	—
alterări caracteristice	5	—	—	—	—
hipertensiuni	—	—	10,5	—	—
leziuni hemoragice	—	—	10,3	—	—
conjunctivită	14	5	—	—	—

În măduvă nu sînt modificări speciale : doar reacții eritroblastice sau megacarioblastice în formele cu hemoliză și trombocitopenie. Sînt însă aproape constante modificările de reacție imună cu infiltrate difuze sau în cuiburi de limfoplasmocite (Berceanu și colab., 1956), precum și unele leziuni celulare cu formare de corpi hematoxilinici; unele arteriole și sinusuri prezintă pereți îngroșați cu depunere de material PAS-pozitiv și cu dispoziție de plasmocite, limfocite și mastocite în jur.

Modificările plasmatice atrag atenția, deși pot fi comune altor boli de collagen : hipergamaglobulinemie, hiper-alfa₂-globulinemie; mai caracteristică este scăderea de beta₁-C-globulină care la testele specifice apare ca scădere a complementului total (Bruckner și colab., 1959), în special a fracțiunii C3 (Gologan și Berceanu, 1978; Berceanu și Gologan, 1979). Există însă și cazuri rare cu hipogamaglobulinemie și unele modificări de disglobulinemie cu semnificație de deficit imun bazal. Ca în orice disglobulinemie cu hipergamaglobulinemie sau hiper-alfa₂ și creșteri de fibrinogen pînă la 10g % există un VSH mare (60—100 mm/oră) în perioada de evoluție, în special în formele visceralizate. Concomitent sînt prezente testele pozitive de disproteinemie, timol, sulfat de Zn etc. Creșterile mari de gamaglobuline prin imunoelectroforeză apar ca policlonale pentru toate clasele de Ig.

Alte modificări plasmatice care atrag atenția sînt mai întîi reacțiile fals pozitive pentru sifilis, reacția Wasserman apărînd la 40 % din cazurile evolutive și la 20 % din cele latente. Anticorpii față de antigenele ne-specifice cardiolipidice se întîlnesc în titru mic și la unele persoane normale și nu au altă semnificație patogenică în boala lupică, decît ca semn de

dereglare imună. Celelalte teste specifice pentru lues sînt negative. Prezența reacției Wasserman pozitivă la o persoană cu semne încă incerte va fi luată în considerare pentru evoluția spre boala lupică.

Apar de asemenea anticorpi față de anumite autoantigene de organe. Am semnalat anticorpii antieritrocitari, care în unele statistici se găsesc la 65% din cazuri prin testul Coombs sau aglutinine la rece, fără a exista însă semne de hemoliză. După Dacie și Worledge (1969), apar anticorpi la cald în 8% din cazuri cu LED. În statistica noastră, din 100 de cazuri de AHAI, 27 au fost prin boală lupică (Gologan și Berceanu, 1979). Într-o statistică mai veche de la Institutul de medicină internă, într-un studiu făcut cu Maria Gheorghiu (1965), testul Coombs pozitiv s-a găsit la 83% cazuri de boală lupică. Am semnalat mai sus frecvența anticorpilor antiplachetari și antigranulocitari; de semnificație deosebită sînt anticorpii antilimfocit T, care pot explica limfopenia ca dereglare imună celulară cu deosebită semnificație (Lies și colab., 1973).

Importantă este prezența de anticoagulanți circulanți, care pot declanșa fenomene hemoragice generale sau locale. Sînt în genere de tip antitrombină și antitromboplastină, asociindu-se frecvent cu testele fals pozitive pentru lues și cu trombocitopeniile, ceea ce denotă prezența unui anticorp crossreactant cu structurile fosfolipidice care se găsesc în factorii coagulanți și în antigenul cardiolipidic pentru reacția Wasserman (Jones, 1977). În unele cazuri însă, există un factor anticoagulant cu acțiune specifică pentru factorul VIII (Shapiro, 1967).

Teste imunologice specifice și semnificația lor. Ceea ce caracterizează boala lupică ca boală autoimună sînt cîteva teste specifice: (1) prezența de anticorpi față de structurile nucleului cu componentele DNA, RNA DNA-histone, nucleoproteine; (2) prezența de CI cu anticorpi antinucleari, antigene nucleare și complement; (3) scăderea C plasmatic; (4) prezența de depozite bogate de CI și de fibrină în leziunile specifice de collagen și în special în leziunile glomerulare.

Asocierea de autoanticorpi anticitoplasmă sau față de tireoglobulină ori IgG (FR) denotă alterarea profundă a imunității în lupus, însă nu sînt caracteristice pentru diagnostic.

Anticorpii antinucleari se pun în evidență prin testul devenit clasic, fenomenul Hardgraves de formare a celulelor lupice și a rozetelor (Berceanu, 1968; Purice, 1975). Celulele lupice apar prin acțiunea anticorpilor față de structurile nucleare și anume față de complexe nucleoproteice din toate celulele organismului. Fenomenul se produce *in vitro* prin acțiunea anticorpilor plasmatici cu fixare de C pe antigenele nucleolului care se omogenizează prin alterarea cromatinei ca substrat morfologic al DNA-proteinelor. Nucleul, cu o formă ovală omogenă (fig. 30), este înconjurat de granulocite în fenomenul de rozetă și apoi fagocitat de granulocite, mai rar de monocite și foarte rar de eozinofile sau bazofile. Se cunosc metodele curențe de provocare a fenomenului prin incubarea singelui în condiții de coagulare slabă, prin heparină sau defibrinare. Membrana nucleară este acoperită cu Ig anticorpi și C din circulație. Factorul plasmatic este factorul antinuclear (FAN), ca anticorp specific față de struc-

turile nucleoproteice și care se evidențiază și prin metodele de fixare a C (Berceanu și colab., 1958), precum și prin teste de hemaglutinare pasivă și de consumție a antiglobulinei FAN este o IgG și mai rar IgM.

Metoda curentă de punere în evidență a FAN este imunofluorescența cu ser anti-IgG efectuată pe frotiuri de granulocite sau alte celule, precum și pe secțiuni la criostat de organe cu nuclei foarte evidenți. Apare prezent la 90—100 % din bolnavii cu boală activă, diminuează până la dispariție în remisiune și reapare în recăderi.

Cercetările din ultimii ani au arătat mai multe aspecte de depunere a anticorpilor antinucleari pe nucleul celulelor, ceea ce denotă existența mai multor fracțiuni anticorpice antinucleare diferite. Se descriu astfel, după dispoziția imunofluorescenței, un aspect periferic în „inel” pe membrana nucleară, un aspect de „pete” cu granule fluorescente peste nucleu și o dispoziție cu aspect difuz, în care tot nucleul apare omogen imunofluorescent.

Se consideră că dispoziția difuză omogenă este dată de anticorpul anti-histone, pe când dispoziția periferică în inel o dă anticorpul față de DNA nativ dublu catenar (Rothfield și Stabler, 1965). Dispoziția pătată este caracteristică anticorpilor față de complexe RNA-proteine. Acești anticorpi pot uneori să se fixeze numai pe nucleoli și în alte colagenoze pot să apară FAN care dau colorație nucleolară (scleroza sistemică) sau aspectul în „pete” (boala mixtă a țesutului conjunctiv).

Din datele recente ale lui Jonnes (1977), prin metoda RIA a lui Farr se pot recunoaște 4 tipuri de anticorpi față de structurile antigenice nucleare: (1) anticorpi activi numai cu DNA denaturat monocatenar; (2) anticorpi activi pentru ambele forme de DNA, nativ și denaturat, dar mai ales pentru cel din urmă; (3) anticorpi egali pentru ambele forme de DNA; (4) anticorpi activi predominant pe DNA nativ.

În cele mai multe cazuri apare tipul 3, însă în unele cazuri se găsesc toate 4 tipurile. Autorul conchide că anticorpul față de DNA bicatenar sunt caracteristici LED clasic, pe când cei pentru DNA monocatenar se găsesc în LED secundar drogurilor. Anticorpul față de RNA și față de nucleohistone sunt caracteristici de asemenea bolii lupice, însă corelează mai puțin cu activitatea sa. În unele cazuri de lupus discoid apar anticorpi anti-DNA cu semnificație de evolutivitate.

Pentru precizarea acestor tipuri de anticorpi sunt necesare metode speciale de separare pe membrană de nitroceluloză pentru DNA monocatenar sau utilizarea pentru imunofluorescență a unui flagelat, *Cristidia luciliae*, care are un organit keratoplastic ce conține numai DNA bicatenar.

Unele încercări de a preciza natura anticorpilor s-au făcut și din compararea aspectului celulelor lupice. Unele sunt intens și omogen colorate, dar mai puțin fagocitate, pe când altele bine fagocitate sunt mai puțin omogene cu o tentă variabilă. Diferențele ar fi rezultanta acțiunii unor autoanticorpi variați; diferențele însă pot să țină și de intensitatea aderenței anticorpilor pe membranele nucleare și de pătrundere a lor înăuntrul nucleului, producând modificări inegale în structura și deci în colorabilitatea cromatinei. De aceea, cu unele aspecte variate, celulele lupice

pot să apară la 5—8% din boala reumatoidă și în unele cazuri de sclerodermic, de dermatomiozită și de hepatită agresivă, în genere numai cu anticorpi anti-DNA bicatenar.

Anticorpii față de antigenele citoplasmice sînt polimorfi: pentru ribosomi, mitocondrii, lizosomi și alte fracțiuni ale citoplasmei; apar ne-specifici în multe stări patologice, precum și la alte specii de animale. În boala lupică prin imunfluorescență se găsesc la 50% din cazuri, 20% fiind antimitocondriali; ca structură moleculară sînt 19S și 7S, iar cei față de ribosomi sînt anti-RNA.

Din alte modificări imunoserologice unele se leagă de patogenia, evoluția și diagnosticul bolii lupice, altele sînt nespecifice. Dintre primele sînt CI circulante, în multe cazuri sub formă de crioglobuline cu scădere de C. *Crioglobulinele* sînt de obicei mixte conținînd FR, complement, precum și FAN, și avînd o deosebită importanță în producerea leziunilor.

Ca modificări nespecifice, pe lîngă anticorpii anticitoplasmatici, se mai găsește FR la 1/3 din cazuri, care apare liber sau legat în crioprecipitate. Prezența sa semnifică o alterare imunogenetică, care poate sau nu să ducă la boala lupică (Bloch, 1976).

S-au mai descris și anticorpi față de alte antigene nucleare, ca anticorpii antihistonă, și anticorpii față de un antigen extractibil numit antigen Sm, conținînd carbohidrați și proteine; față de aceștia apar anticorpi la 75% din cazuri.

Toată această complexitate de anticorpi față de structurile celulare arată profunda alterare imună din boala lupică cu pierderea toleranței imune față de foarte multe antigene specifice de organ, în majoritatea nespecifice de specie. Pe lîngă anticorpii pentru structurile nucleocitoplasmice, Steffen (1965), printr-o metodă proprie, a descris anticorpi anticola-gen, frecvenți mai ales în bolile reumatismale, dar și în boala lupică. S-au descris recent anticorpi organospecfici față de rinichi, față de țesutul articular și anticorpi fixatori de complement cu diverse țesuturi ca cei descriși de Gaydussek în majoritatea bolilor autoimune însă fără nici o specificitate (Berceanu, 1968).

Tulburările de imunitate celulară, deși teoretic ar trebui să existe ca factori de dereglare complexă a toleranței imune, nu se cercetează curent în clinică ca metodă de diagnostic. Încercările de a testa hipersensibilizarea tardivă prin injecții intradermice de leucocite autologe sau omologe au dat mai ales reacții imediate tip fenomen Arthus prin CI cu material anticorpice eluat.

Reacțiile cutanate pot însă persista pînă la 24 de ore, ceea ce arată și un mecanism de hipersensibilizare tardivă, așa cum par să arate unele intradermoreacții cu histonă și DNA.

Încercări de testare a imunității celulare *in vitro* prin transformarea blastică a limfocitelor bolnavului în prezența antigenelor nucleare, ca DNA nativ sau modificat, par să fi dat unele rezultate pozitive. S-a arătat în plus că există în multe cazuri, ca și în PCE, o scădere a numărului de limfocite T circulante (Jackson și colab., 1979), precum și un deficit imun în testele de transformare blastică (Rosenthal și colab., 1975; Utsinger, 1976). S-au găsit apoi scăderi de timozină circulantă și modificări în relația limfocit Th — limfocit Ts (Horovitz și colab., 1977; Jackson și colab., 1979). În ultimii ani s-a încercat să se facă o corelație între scăderea imuni-

tății celulare de tip T, scăderea de timozină și scăderea de C4, ca factori favorizanti ai infecțiilor și persistenței de particule virale care se găsesc în leziunile lupice (Schutz, 1975; Beauclair și colab., 1977; Pavern și colab., 1976; Schaller și colab., 1977; Hill și colab., 1978).

Deficitul imun de tip T apare ca un factor genetic foarte important, poate combinat cu deficitul de complement (factorul C4), în așa-zisa diateză lupică care poate să ducă la boala lupică tipică sau alte tulburări imune sau autoimune, inclusiv cu alterări în sistemul gama, cum s-a dovedit recent (Jackson și colab., 1979; Miller și colab., 1979). O semnificație încă neclară este prezența de interferon în serul bolnavilor lupici care apare la 75% din cei cu boala activă, variind paralel cu anticorpii anti-DNA și invers cu titrul de C3 (Haaks și colab., 1979); interferonul s-a găsit și în PCE și în sindromul Sjögren, fiind incriminată o anumită relație cu infecția virală sau mai degrabă cu limfocitele sensibilizate ca răspuns la antigene și la CI (Skudkovich și colab., 1975; Baron și colab., 1977), (v. cap. III, E).

Caracterele imunohistochimice ale leziunilor din LED. Caracterul de boală de collagen este determinat de degenerescența și necroza fibrinoidă, însoțite de reacții inflamatorii și degenerative în țesuturile vasculo-cologene unde se depun CI. Dacă primii cercetători au descris leziunile de degenerescență eozinofilică și de degenerescență bazofilică cu corpi hematoxilici, analize cu metode complexe electronice, imunochimice, histo- și citochimice, absorbție și ultraviolete, au precizat natura leziunilor și factorii care le produc, astfel că se pot distinge: (1) Depunere de CI în care se disting Ig anticorpi fracțiuni de C și properdină, autoanticorpi, concomitent cu antigenele DNA, baze pirimidinice și substanța fibrinoidă, eozinofilică PAS-pozitivă; în aceasta se pot distinge fibrina și fibrinogenul la colorații specifice și prin imunfluorescență cu antiseruri specifice, precum și nucleoproteină prin reacția Feulgen. Se adaugă produse de alterare a fibrinogenului, a fibrinei și a substanței fundamentale de collagen, mucopolizaharide acide. Acestea din urmă au fost descrise inițial ca material fibrinoid prin degenerescența collagenului. (2) La depunerile de CI și reacții degenerative se adaugă reacțiile inflamatorii cu polimorf-nucleare, proliferări endoteliale și epiteliale în glomeruli și în vase cu exsudat fibrinos prin activarea coagulării prin reacții histiocitare fibroblastice și fibrocitare și chiar cu celule gigante. (3) Aglomerările inflamatorii și trombozele vasculare duc la necroză în glomeruli și vase, în derm și hipoderm, în interstițiile pulmonare, în seroase, în endocard și valve. Pe lângă degenerescența eozinofilă PAS-pozitivă, apare o degenerescență bazofilă prin infiltrația de material cromatinian degenerat, precum și prin aglomerare de corpi hematoxilici (fig. 31).

Dacă procesul general al leziunilor este asemănător în toate țesuturile afectate, există totuși leziuni caracteristice în rinichi, în miocard și în splină, care deși nu mai sînt considerate patognomonice, își păstrează o importanță deosebită pentru diagnostic, mai ales prin analizele imunonucleare.

După cercetările recente (Baldwin și colab., 1977; Hill și colab., 1978), glomerulonefrita lupică este caracterizată prin leziuni de boală prin CI, având la microscopul optic caractere de glomerulită membranoasă, proliferativă, membrano-proliferativă și cu depozite semilunare sau fără acestea. Au fost distinse 5 clase de gravitate, după intensitatea depunerii complexelor în mezangium și subendotelial. Cele 5 tipuri de leziuni corelează cu gravitatea bolii și cu CI circulante. Concentrațiile de CI cu DNA determină depunerile inițiale în mezangium, apoi subendotelial, și în mezangium și subepitelial. Glomerulita membranoasă prin depunerea subendotelială pe membrana bazală determină leziunile de „wire loop”. Depunerile în mezangium se pot produce cu și fără scădere de complement. Acesta scade în circulație când cresc complexe anti-DNA și apar crio-globulinele. Scăderile de C serie se însoțesc însă totdeauna de leziuni proliferative. Leziunile simple de membrană, care uneori nu se văd la microscopul optic, coincid cu depuneri sărace de complexe fără scăderi de complement și fără proliferări sau reacții inflamatorii (Germuth și Rodriguez, 1973). O corelație clinică mai simplă se poate face pe baza biopsiei renale, după aspectul clasic al leziunilor optice: (1) leziuni renale ușoare de nefrită în focar, fără alte semne clinice în afară de hematurie și albuminurie reduse; (2) glomerulită membranoasă, în genere cu aspect de „wire loop”, care determină sindromul nefrotic reversibil; (3) nefrita lupică difuză membrano-proliferativă, concomitent cu leziuni inflamatorii trombozante, sclerozante, care condiționează un sindrom nefrotic sever cu evoluție spre insuficiență renală.

Cercetări prin eluția țesutului renal au pus în evidență fracțiunile din CI care corespund leziunilor de imunfluorescență și microscopie electronică. Cel mai frecvent se eluează IgG, rar IgM și foarte rar IgA (Miescher, 1976); se evidențiază apoi anticorpi antinucleoproteică, anti-DNA nativ, anti-ADN monocatenar, antiribonucleoproteine, precum și anti-baze pirimidinice. FR, care apare în circulație și în crioprecipitate, s-a izolat de asemenea și din leziuni.

În splină, chiar dacă nu este hipertrofiată, se găsesc infiltrații inflamatorii difuze în jurul foliculilor și al tecilor limfatice, cu plasmocite și limfocite hiperbazofile în care s-au decelat IgG și IgM. Leziunea caracteristică, dar nu patognomonică deoarece s-a găsit și în PTI, AHAI etc. (Berceanu și colab., 1960, 1975), constă din îngroșarea pereților arteriolelor centrofoliculare, determinând leziunile de „bulb de ceapă” prin depunere de material imun între straturile pereților arteriolarilor (fig. 32) (Svek și Allen, 1970; Paranetto și Vernace, 1975).

Leziunile cardiace, descrise ca endocardită Liebman-Sachs (Bächer, 1933), sînt organizate pe valvele atrioventriculare, cordaje și destul de frecvent pe pereții endocardici. Se caracterizează mai ales prin leziuni de degenerescență fibrinoidă, cu necroză, trombuși, infiltrații de granulocite, limfocite, plasmocite, histiocite și numeroși corpi hematoxilini. Leziunile de endocard au fost considerate caracteristice de către Klemperer și Gross, prin degenerescența acidofilă și bazofilă.

La microscopul electronic s-au găsit formațiuni tubulare cu caracter de virus. Recent, se consideră că un deficit imun celular favorizează persistența acestor formațiuni virale, atestată de mulți autori (Hill și colab., 1978; Miller și Schultz, 1978; Jackson și colab., 1979). În genere au di-

menșuri de 230—1 000 Å, în aglomerări de tubi cu diametrul de 60 Å; se localizează în citoplasmă, perinuclear sau în culele reticulului endoplasmic, în majoritatea celulelor din țesuturile afectate de boala lupică sau în afara lor, ca în endoteliul glomerular, în mezangium, în piele, în mușchi, în limfocitele circulante.

Sinteză asupra mecanismului dereglărilor imune din boala lupică. Leziunile morfopatologice, dereglările imunoserologice, simptomatologia și evoluția bolii lupice, coroborate cu unele cercetări de epidemiologie genetică, constituie elemente pentru o sinteză asupra cauzelor și înălțurii factorilor care condiționează etiopatogenia bolii lupice ca boală a dereglării profunde a imunității. În 1968 și în alte lucrări ulterioare am susținut ipoteza că boala lupică este cea mai caracteristică boală cu autoîntreținere ca boală autoimună prin deficit imun. Comparînd schema noastră din 1968 cu schema actuală, se constată că în cea veche apărea o determinare genetică care în ipoteza lui Burnet consta dintr-un deficit al clonelor interzise. Pe acest fond labil imun intervine un factor declanșator variat (infecții, ultraviolete, arsuri), care ar leza inițial structurile nucleare.

În monografia din 1968 am citat lucrările mai importante pentru a se putea elabora o ipoteză patogenică de boală autoimună cu incidență familială pe baza unei dereglări imune variate. După 10 ani, concepția generală nu s-a modificat, dar s-a completat cu date noi asupra predispoziției genetice și asupra antigenelor exogene persistente în organism, care pot să determine și să întrețină starea de hipersensibilizare pe un fond de deficit imun.

Lucrările recente ale lui Reinertsen (1978) identifică în boala lupică limfocite B cu aloantigene detectate prin seruri de multipare, antigene denumite Ia-715 la 75,6% din cazuri și numai de 14,1% la martori. Prin seruri anti-HLA se identifică 46,4% limfocite B de tipul HLA-DRw3 și 57,1% de tip HLA-DRw2.

Alte lucrări anterioare dovedesc o relație între boala lupică și antigenele HLA-A și HLA-B, cu o predispoziție individuală determinată de alte gene linked (Sasazuki și colab., 1974; Kissmayer-Nielson și colab., 1975; Distol și colab., 1977; Cheland și colab., 1978). O implicație a genelor linked de HLA, și anume cele ce determină antigenele DRw2, condiționează un deficit de C2 care constituie un factor de deficit imun semnalat recent ca asociat bolii lupice (Fu și colab., 1975; Glas și colab., 1976). Se afirmă astfel ipoteza deficitului general imun din boala lupică, susținut de noi în 1968.

S-a arătat în plus că gena DRw3 asociată la HLA determină un răspuns anormal față de antigenele microbiene și unele virusuri, condiționînd și o stare de hipersensibilizare (Grumet, 1977). Este dovedit astfel că în modelul nou de boală lupică există mai multe gene determinante, ca, în orice răspuns imun față de antigenele cu structură complexă (Kölich și colab., 1976; Ravedie și colab., 1978). O relație cu limfocitele B HLA-DRw3 s-a găsit și în sindromul Sjögren.

Scăderea complementului apare astfel în boala lupică nu numai ca un element de diagnostic, dar și ca un factor patogenic care, alături de deficitul T, favorizează persistența particulelor virale (Schutz, 1975; Welsh, 1975; Beauchais și colab., 1977; Leddy și colab., 1977).

Foarte recent, Miller și Schwartz (1979) arată că boala lupică apare la 70% din gemenii univitelini, iar anticorpii antinucleari apar la o treime din rudele de gradul I ale unui bolnav (Block și colab., 1975). Determinarea genetică este dependentă de două gene legate din sistemul HLA, una activă în reglarea globală a SI, iar alta activă pe ramura celulară (Cleland și colab., 1978; Quinley și Schutz, 1978). Soarele NZB face boala lupică numai la hibridii F_1 la care apar 3 gene determinante (Knight și colab., 1978). Miller și Schwartz arată o scădere evidentă a funcției Ts la 11 din 14 bolnavi cu boală lupică, precum și la 13 din 50 de rude ale bolnavilor, din care 12 erau femei. Deși autori ca Fauci și colab. (1978) nu găsesc o relație între evoluția bolii și intensitatea disfuncției Ts, există alte lucrări care confirmă aceasta (Horwitz și Cousar, 1975; Sakane și colab., 1978).

Fără a explica predominanța la femei, autorii arată că mamele bolnavilor și foarte rar tații au anomalii imune, fie în funcția T, fie prin prezența de FAN în ser. Autorii nu conchid că deficitul de Ts este o cauză a bolii lupice, ci îl consideră un martor al dereglării imune centrale.

După date recente, tabloul patogenie al bolii lupice poate fi completat față de datele noastre din 1968. Noua schemă constată că există o alterare genetică în genele linked DRW2, care afectează răspunsul imun pe două căi: (1) deficit de factori ai complementului (C3 și C4), care diminuează eliminarea antigenelor virale și a altor antigene ce vor întreține starea de hipersensibilizare; (2) hipersensibilizarea cu efect asupra clonelor B (suprimate sau în deleție) pentru antigenele proprii, la care se adaugă un deficit de Ts face ca aceste clone să devină active și să producă anticorpi față de structurile acizilor nucleici. Mai departe, continuă lanțul patogenie, cu formare de autoanticorpi, CI în circulație, fixare de C3 și depunere în țesuturi.

Nu se știe de ce dereglarea imună genetică face să se activeze clonele B specifice față de antigenele nucleare. Poate că inițial ar exista o cross-reacție cu antigenele virale sau poate că alți factori fac să se degradeze acizii nucleici și antigenele tolerogene să depășească o anumită concentrație. Pe această cale s-ar instala la persoane cu tară genetică leziunea lupică după expunerea la soare, raze ultraviolete, după arsuri, sarcină sau expunerea la unele substanțe chimice ca hidrazinoftalazina.

Lucrările experimentale nu au putut reproduce boala lupică. Încercările lui Miescher (1960) cu producere de FAN prin hipersensibilizare cu antigene de *Brucella* nu au reprodus boala lupică; experiențele sale, ca și ale lui Christian și Abruzzo (1965), arată numai posibilitatea reproducerii FAN și FR în stări de hiperimunizare. N. Gh. Lupu, într-o perioadă când cunoștințele despre boala lupică erau la început, susținea că boala lupică, ca și alte boli de collagen, sînt forme clinice polimorfe de boli cronice infecțioase și în special de bruceleză.

Principiile de terapie în boala lupică trebuie să se lege de factorii pe care îi considerăm patogenici pentru predispoziția la boală și pentru declanșarea și evoluția sa.

Factorul genetic nu poate fi modificat, dar o profilaxie pentru anumii factori declanșatori la femeile tinere din familiile bolnavilor sînt posibile. Corectările de boală subclinică ar trebui extinse la toți colateralii și descendenții, încercîndu-se să se prevină infecțiile cronice, expunerea

Foarte recent, Miller și Schwartz (1979) arată că boala lupică apare la 70% din gemenii univitelini, iar anticorpii antinucleari apar la o treime din rudele de gradul I ale unui bolnav (Block și colab., 1975). Determinarea genetică este dependentă de două gene legate din sistemul HLA, una activă în reglarea globală a SI, iar alta activă pe ramura celulară (Cleland și colab., 1978; Quinley și Schutz, 1978). Șoarecele NZB face boala lupică numai la hibridii F_1 la care apar 3 gene determinante (Knight și colab., 1978). Miller și Schwartz arată o scădere evidentă a funcției Ts la 11 din 14 bolnavi cu boală lupică, precum și la 13 din 50 de rude ale bolnavilor, din care 12 erau femei. Deși autori ca Fauci și colab. (1978) nu găsesc o relație între evoluția bolii și intensitatea disfuncției Ts, există alte lucrări care confirmă aceasta (Horwitz și Cousar, 1975; Sakane și colab., 1978).

Fără a explica predominanța la femei, autorii arată că mamele bolnavilor și foarte rar tații au anomalii imune, fie în funcția T, fie prin prezența de FAN în ser. Autorii nu conchid că deficitul de Ts este o cauză a bolii lupice, ci îl consideră un martor al dereglării imune centrale.

După date recente, tabloul patogenetic al bolii lupice poate fi completat față de datele noastre din 1968. Noua schemă constată că există o alterare genetică în genele linked DRW2, care afectează răspunsul imun pe două căi: (1) deficit de factori ai complementului (C3 și C4), care diminuează eliminarea antigenelor virale și a altor antigene ce vor întreține starea de hipersensibilizare; (2) hipersensibilizarea cu efect asupra clonelor B (suprimate sau în deleție) pentru antigenele proprii, la care se adaugă un deficit de Ts fac ca aceste clone să devină active și să producă anticorpi față de structurile acizilor nucleici. Mai departe, continuă lanțul patogenetic, cu formare de autoanticorpi, CI în circulație, fixare de C3 și depunere în țesuturi.

Nu se știe de ce dereglarea imună genetică face să se activeze clonele B specifice față de antigenele nucleare. Poate că inițial ar exista o cross-reacție cu antigenele virale sau poate că alți factori fac să se degradeze acizii nucleici și antigenele tolerogene să depășească o anumită concentrație. Pe această cale s-ar instala la persoane cu tară genetică leziunea lupică după expunerea la soare, raze ultraviolete, după arsuri, sarcină sau expunerea la unele substanțe chimice ca hidrazinoftalazina.

Lucrările experimentale nu au putut reproduce boala lupică. Încercările lui Miescher (1960) cu producere de FAN prin hipersensibilizare cu antigene de *Brucella* nu au reprodus boala lupică; experiențele sale, ca și ale lui Christian și Abruzzo (1965), arată numai posibilitatea reproducerii FAN și FR în stări de hiperimunizare. N. Gh. Lupu, într-o perioadă când cunoștințele despre boala lupică erau la început, susținea că boala lupică, ca și alte boli de collagen, sînt forme clinice polimorfe de boli cronice infecțioase și în special de bruceloză.

Principiile de terapie în boala lupică trebuie să se lege de factorii pe care îi considerăm patogenici pentru predispoziția la boală și pentru declanșarea și evoluția sa.

Factorul genetic nu poate fi modificat, dar o profilaxie pentru anumii factori declanșatori la femeile tinere din familiile bolnavilor sînt posibile. Cercetările de boală subclinică ar trebui extinse la toți colaterali și descendenții, încercîndu-se să se prevină infecțiile cronice, expunerea

la anumiți factori fizici, eliminarea anumitor droguri alergizante și în genere a tuturor factorilor de hipersensibilizare. La membrii de familie cu hipo- sau disgamaglobulinemii este bine să se corecteze acestea, prevenindu-se infecțiile întrucât în boala lupică corectarea imună este foarte dificilă. Rămâne de văzut dacă în perioadele active cu leziuni vasculorenale și cu CI bogate în circulație nu ar fi utile plasmafareza și exsanguinotransfuzia.

Terapia curentă cu prednison se adresează mai ales leziunilor inflamatorii și mai puțin dereglărilor imune bazale, pe care dealtfel le poate accentua. Administrarea de imunodepresive, endoxan și imuran, precum și de antimalarice de sinteză, bine condusă pe perioade de luni sau ani, influențează gravitatea bolii putând să ducă la dispariția celulelor lupice și FAN. Nu se poate prevedea însă evoluția formelor severe care termină cu insuficiență cardiorenală și uneori prin transformare în limfoproliferări maligne.

D. Poliartrita cronică evolutivă

Poliartrita cronică evolutivă (PCE) sau poliartrita reumatoidă (PR) este boala de collagen cea mai intens studiată clinic și imunoserologic, dar mai puțin clară din punct de vedere etiopatogenic. Sînt destul de precizate însă mecanismele de producere a leziunilor articulare și vasculare sistemice, care se datoresc CI circulante, FR, complementului (C), factori generați de aparatul imun sistemic sau chiar în articulație. Cum există multe lucrări asupra clinicii PR la noi în țară (Ciobanu, 1966; Nestor, 1972), vom prezenta numai datele noi asupra dereglărilor imunoserologice și celulare, încercînd să sistematizăm rolul lor în patogenia leziunilor și a bolii în general.

1. Reacții serologice în PR

Activitatea antiglobulinică include, în primul rînd, factorii reumatoizi (FR) și o serie de alți anticorpi anti-Ig care se găsesc în ser, fluidul articular și țesutul inflamator reumatoid. FR constituie o familie de anticorpi specifici pentru determinanții antigenici de pe lanțul greu al IgG.

FR clasice, descris inițial de Waaler (1939) și decolabil în ser prin reacția de aglutinare la 60—70% din PR, este de fapt o IgM cu specificitate anti-IgG. Specificitatea FR este complementară unor secvențe de la nivelul regiunii Fe a IgG, care reprezintă determinanți ai subclaselor și tipurilor genetice Gm de pe domeniile C_H2 și C_H3 ale moleculei (Natuig și colab., 1972): Gm(a) „non-a” și Gm(x) în domeniul C_H3 — și Gm(g), Gm(b) și Ga în domeniul C_H2 (v. cap. II, II1).

FR se combină *in vitro* cu IgG mai ales când aceasta este sub formă agregată sau denaturată (prin căldură, legare chimică cu un antigen), dând naștere la reacții de aglutinare sau precipitare; cu IgG nativă nu produce reacțiile respective, vizibile. Datorită ușurinței cu care se leagă de IgG denaturată, s-a crezut că FR apare ca o consecință a autosensibilizării față de IgG alterată în mediul inflamator (prin enzime, reacții antigen-anticorp, pH acid), aceasta explicând oarecum și incidența crescută a FR în infecțiile cronice și la animalele hiperimunizate. De fapt, diferența aceasta de reactivitate constă în afinitatea crescută a autoanticorpului pentru IgG denaturată, polivalentă, astfel că formarea unei rețele de molecule de antigen și anticorp permite vizualizarea reacției (Maini și colab., 1977). Deci FR are specificitate, atât pentru molecula de IgG nativă, cât și pentru cea denaturată (Normansell, 1971).

Unele studii fizico-chimice recente (dicroism circular) au repus în discuție ipoteza că molecula modificată de IgG constituie stimulul pentru formarea de FR, modificarea fiind însă la nivelul structurii terțiare a IgG.

Dacă locusul de fixare al FR ar interesa domeniul CH_2 , legarea FR ar trebui să interfere cu legarea C' , rezultând complexe nefixatoare de C (Natiug, 1971). În condiții obișnuite însă, *in vitro*, FR fixează C' .

În afara FR clasic de tip IgM, au fost descrise molecule de FR de tip IgG, IgA și, recent, chiar IgD (Norberg, 1976; Winchester, 1970), nedecelabili prin reacțiile de aglutinare (latex, Waaler-Rose) și deci prezente și poliartritele seronegative (Hollingsworth, 1977). Cel mai frecvent apare FR de tip IgG care, posedând loc de legare atât pentru antigen (Fab), cât și pentru anticorp (Fc), este capabil să agrege în dimeri foarte stabili, cu constanta de sedimentare 6S-13S (Hollingsworth, 1977).

Ambele molecule de Ig din complex au activitate de FR și aspectul lor tridimensional ar fi ciclic datorită autoasocierii. Polimerizarea acestor compuși sub formă de deca- și dodecameri duce la apariția de molecule mari, solubile, implicate în geneza sindromului de hipervîscozitate. FR-IgG are aceeași reactivitate la nivelul Fc ca și FR-IgM; de asemenea, fixează C' *in vitro* și *in vivo*.

Sinteza FR aparține ganglionilor limfoizi sateliți articulației afectate, splinei și în principal țesutului limfoid ectopic din membrana sinovială afectată; aceasta sintetizează mai mult de 1/3 din cantitatea de FR, egalind, *in vitro*, capacitatea de sinteză a splinei. În sindromul Felty, însă, globulinele iau naștere mai ales în splină. În membrana sinovială, centrul germinativ format aici *de novo* sint răspunzători de secreția de antiglobuline FR. Proportia de plasmocite sinoviale producătoare de FR-IgG este de 50-90%, iar de FR-IgM de aproximativ 50-10% (Natiug, 1971), multe din aceste celule prezentind o dublă fixare atât pentru IgG, cât și pentru IgM (de reținut că bolnavii la care se referă autorii fac parte dintr-un lot selectat de PR grave).

Rata de înlocuire a FR-IgG din sinovială este crescută, astfel că 1/3-1/2 din IgG a fluidului sinovial este înlocuită zilnic, sinteza de FR fiind la nivelul articulației unui genunchi fiind de 5-100 mg/zi.

Cantitatea mare de FR din lichidul sinovial, comparativ cu cea din ser, precum și prezența lui în cavitatea articulară, chiar în absența sa în ser, sugerează că articulația este sursa principală al FR în PR clasică.

Evidențierea FR. În serul pacienților pozitivi, FR se găsește sub formă de CI cu constanta de sedimentare 22S, formate dintr-o moleculă de FR-IgM și 5 de IgG (Hollingsworth, 1977; Normansell, 1970), la pacienții seropozitivi. FR-IgG circulă în complexe „solubile”, intermediare, cu constanta de sedimentare 6,6–13S atât la PR seropozitivă, cât și la seronegativi (PPs, PS, SA).

În articulație (lichidul sinovial) apare atât sub formă liberă (Bonomo, 1970), cât și în fagocite. Spre deosebire de FR circulanti, CI formate în PS activează C', nivelul acestuia fiind invers proporțional cu cantitatea de CI; majoritatea FR din sinovie este de tip IgG (Winchester, 1970). Precipitate de CI cu FR se găsesc și în spațiile intercelulare din *tesutul inflamator sinovial* (Munthe, 1972), la PR atât seropozitivă, cât și seronegativă; aceste CI tisulare sînt „insolubile”, cu dimensiuni mari, activatoare de C' pe calea clasică prin activarea C₂ (Winchester, 1970). Suprafața articulară a membranei sinoviale conține de asemenea cantități mari de CI, atât extracelular, cât și în celulele fagocitare (tip A, C) (Kinsella, 1970). Straturile profunde ale membranei sinoviale abundă în plasmocite în interiorul cărora se evidențiază PR (Natuig, 1971). Frecvent, eluatele de țesut sinovial (TS) manifestă activitatea de FR numai după tratament acid sau enzimatic care eliberează FR „ascunși”, în complexe imune (Natuig, 1971; Winchester, 1970).

La fel în plasmocitele din exsudatul inflamator sinovial, FR este blocat în CI IgG-anti-IgG.

Alte antiglobuline, în afara factorilor reumatoizi, descrise în FR sînt:

- (1) *aglutinatorii pepsinici*, autoanticorpi anti-Fab₂ din IgG autologă. Complexele respective, fixatoare de C', se găsesc în sinovia bolnavilor, sugerînd rolul lor patogenie local (Mellbye și colab., 1971). Sursa de antigen în acest caz ar fi IgG omologă, degradată de enzimele lizosomale chiar la pH neutru. Sînt descriși și autoanticorpi (Natuig și colab., 1973) cu specificitate pentru idiotipul moleculei de IgG (anticorpi anti-idiotip).
- (2) *Anticorpii anticolagen*, specifice față de fracțiunea solubilă a colagenului; apar în ser și sinovie, intracitoplasmatic sub formă de CI. Prezența lor nu este corelabilă cu evoluția bolii, cu seropozitivitatea sau cu apariția altor autoanticorpi. Recent s-a arătat o asemănare structurală între colagen și fracțiunea Clq, ceea ce pune sub semnul întrebării specificitatea atribuită anticorpilor „anticolagen”.
- (3) *Anticorpii antiproteoglican* (componentă amorfă a matricei cartilajului) (Kriegel și colab., 1971) sînt fixatori de C' și, la fel cu anticorpii anticolagen, ar constitui o mărturie a degradării (dizolvării enzimatice) a cartilajului prin enzimele inflamatorii.
- (4) *Anticorpii anticondrocitari* sînt implicați în condrocitoliza articulară.
- (5) *Anticorpii antifibrinogen* ar fi rezultatul stimulului prin molecula mare, ușor degradabilă, a fibrinogenului (Stoichiță și colab., 1963).
- (6) *Anticorpii ADN-histone* (AAN) apar mai frecvent în PR sub forma anticorpilor anti-ADN. Unii autori consideră că prezența AAN se asociază cu o tendință crescută spre visceralizare a bolii. Deicher (1971) conturează o formă clinică de *torii articulare*, VSH crescută mult, hiper-gamaglobulinemie; artrita este însoțită mai asemănătoare cu LED decît cu PR din punct de vedere al modificărilor osoase.
- (7) *Anticorpii antilinfocitari* se găsesc adsorbiți pe supra-

fața celulelor-țintă, modificând reactivitatea acestora. Se găsește și în ser, liberi sau sub forma de CI cu antigenele de membrană limfocitară dizolvate în plasmă. Au specificitate anti-T.

Pe lângă anticorpii cu semnificație patogenică menționați, trebuie subliniată și importanța anticorpilor față de numeroase alte proteine endogene care pot fi degradate în mediul inflamator.

Anticorpii și CI cu FR sînt elementele de agresiune care produc și întrețin boala prin leziuni de tip III predominante. Complexele formate în precipitate largi fixatoare de C' care apoi sînt captate din circulație mai ales de celulele Kupffer nu produc leziuni decât cînd depășesc capacitatea de clearance a întregului SRE. PR este boala tipică în care CI cu FR în condiții speciale se concentrează în articulație și în unele vase producînd leziuni.

2. Leziunile sistemice vasculare

Vasculita reumatoidă este cea mai serioasă complicație a PR, asociindu-se și cu alte manifestări de visceralizare (Hollingsworth și colab., 1977). Preferențial sînt atinse vasele mici, cu diametrul exterior de 30—40 μ , inclusiv cele din tecile nervoase și mușchii scheletici. Histologic, vasculita nu prezintă trăsături patognomonice, leziunile fiind foarte variabile: acute necrozante în vasele mari, ca în PAN; endarterită proliferantă a vaselor digitale cu infiltrat inflamator discret; leziuni subacute cu intensitate variabilă, în arterele mici. Patogenic, leziunile ar fi de tip III prin CI, dar probabil și de tip IV cu limfocite sensibilizate (Parish, 1977).

Nodulii reumatoizi pot fi prezenți în zonele de maximă tracțiune cutanată la 20% din cazuri sau pot avea o localizare sistemică: plămîn, coroidul ocular, orificiul aortic sau mitral, miocardoseptal, pleuropericard etc. Evoluția lor histologică sugerează că mecanismul de formare al acestora este legat inițial de modificări vasculare prin mediatori chimici, după cum urmează toate reacțiile inflamatorii din CI, inclusiv cu apariția de celule epitelioidale la urmă și infiltrație de limfocite sensibilizate prin mecanism de tip IV (v. cap. VI, C).

Steward (1976) presupune, ca și pentru alte boli prin CI, că în PR apare o deficiență a sistemului anticorpo-formator, cu persistența antigenului în organism printr-un răspuns imun deficiente calitativ, existînd o afinitate scăzută a anticorpilor pentru antigen (Steward, 1973, 1977.)

Sindromul de hiperviscozitate este în genere neglijat și rar diagnosticat în clinică (Hollingsworth și colab., 1977). Simptomele apar cînd indicele viscozimetrie este peste 4 și sînt cunoscute: diateză hemoragică, retinopatie, semne de encefalopatie, precum și unele simptome regionale de obstrucție vasculară cu ulcere cutanate și chiar infarct mezenteric. Coincide obișnuit cu vasculita, cu care se poate confunda. Apare mai ales cînd CI sînt 13—178.

Modificările limfocitare sînt încă foarte controversate, cu rezultate contradictorii (v. cap. VI, C).

Formarea autoanticorpilor în PR indiferent de specificitatea lor, este problema-cheie a patogeniei acestei afecțiuni și în general a tuturor colagenozelor.

Într-o primă situație se presupune că apărarea imună a bolnavilor are o particularitate de reacție prin pierderea toleranței față de self, deci ar fi o predispoziție genetică către autoagresiune, fără corespondent încă în harta antigenelor de membrană HLA-A și HLA-B, dar posibil asociat cu o configurație a zonei HLA-D (v. cap. I, E).

În a doua situație, agentul patogen neidentificat favorizează această stare de diminuare a supravegherii imune, pe de o parte, și formarea de autoantigene prin degradarea proteinelor proprii la nivelul inflamației pe care o provoacă, pe de altă parte. Ambele supoziții aduc o lămurire cel puțin parțială a mecanismului de autoîntreținere. După Ziff (1973), formarea PR prin selecție sau deleție clonală s-ar produce prin 3 mecanisme: 1) molecula de IgG ar fi modificată enzimatic sau chimic sau prin combinarea cu antigenul; 2) limfocitul T sensibil, stimulat de contactul cu un antigen sub formă de CI, ar produce un factor nespecific de sinteză de Ig, astfel că celulele tolerante ar putea produce antiglobuline; 3) C3 activat prin interacție cu CI sau proteazele lizosomale ar deveni un semnal de sinteză de Ig în celulele B sensibile la antigene proprii.

Astfel, activarea nespecifică policlonală a celulei B secretoare de anticorpi duce la activarea clonelor tolerante, la sinteză de autoanticorpi, amplificată de formarea de autoantigene în procesul de inflamație, ceea ce perpetuează cercul vicios. Cel mai probabil, ca și în LED, la baza cercului vicios stă un deficit imun genetic și o stare de toleranță slabă (v. cap. VI, C).

E. Periarterita nodoasă și grupul de angeite necrotizante

Periarterita nodoasă sau poliarterita nodoasă (PAN), descrisă ca entitate clinică și histopatologică de către Rokitsansky (1852) și Küssmaul-Meyer (1856), este considerată acum ca făcând parte din bolile de colagen prin leziuni de degenerescență și necroză fibrinoidă la care se adaugă o infiltrație inflamatorie în peretele sau în jurul vasului lezat.

Clasificarea după Paronetto (1976) apare cea mai convenabilă:

a) *Periarterita nodoasă* — Leziuni acute și cronice care cuprind cele 3 straturi ale arterelor de tip muscular cu formare de anevrisme. Arterele pulmonare și splenice penicilate nu sînt interesate.

b) *Angeita de hipersensibilitate* — Angeita venulelor mici, arteriolelor și arterelor mici.

c) *Angeita granulomatoasă* — Necroză vasculară multisistemică și granulom extravascular.

d) *Granulomatoza Wegener* — Proces de granulomatoză distructivă a tractului respirator superior și inferior, cu arterită multisistemică necrozantă și glomerulită necrozantă.

e) *Nefroscleroza malignă* — Necroza arteriolelor renale și mai puțin extrarenale, hiperplazia intimei a arterelor renale intraparenchimatoase, ca și modificări acute și reparatorii în glomerulii renali la bolnavii cu hipertensiune.

f) *Arterita cu celule gigante* — Distrugerea elasticii arterelor cu necroză fibrinoidă, histiocite, limfocite, plasmocite, neutrofile și celule gigante. Fibroza și ocluzia lumenului sînt sechele uzuale. Leziunile sînt de obicei localizate (temporal, oftalmică și cranială; de asemenea, arterita brahiocefalică și arterita Takayasu). Unele din aceste tipuri pot fi considerate entități separate.

g) *Papuloza malignă atrofică* — Necroză fibrinoidă și neutrofile în intima vaselor cu proliferare endotelială și ocluzie a lumenului prin trombi. Pielea și tractul digestiv sînt de obicei implicate (pielea arată zone atrofice, iar tractul digestiv focare de necroză prin coagulare).

h) *Sindromul Henoch-Schönlein* — Angeită acută a pielii și tractului gastrointestinal asociată cu glomerulonefrită.

i) *Arterită asociată cu lupus eritematos sistemic* — Necroză fibrinoidă a capilarelor și arteriolelor, ocazional cu reacție inflamatorie.

j) *Arterita reumatoidă* — Alterarea vaselor poate arăta: (1) angeită necrozantă, (2), arterită subacută cu limfocite și histiocite fără necroză, (3) endarterită fibrozantă progresivă. Tratatamentul cu steroizi poate declanșa o vasculită.

k) *Febra reumatică* — Vasele pot arăta: (1) angeită necrozantă acută, (2) necroză fibrinoidă cu limfocite și plasmocite.

1) *Dermatomiozita* — Angeită diseminată care cuprinde mușchii striati, tractul gastrointestinal, articulațiile, vezica biliară și urinară. Constă în îngroșarea intimei sau vasculită acută necrozantă cu neutrofile și manșon adventițial cu mononucleare.

Caracterul comun al PAN și al tuturor angeitelor necrotizante cuprinde similitudinea leziunilor histopatologice de infiltrație inflamatorie în peretele arteriolelor și arterelor medii, cu caracter sistemic, însă în care circulația și depunerile de CI sînt rare și puțin cercetate, iar caracterul de boală autoimună este nedovedit. Leziunile însă apar și se dezvoltă ca în boala experimentală de CI, fiind reproduse de Rich și Gregor prin hipersensibilizare cu ser eterolog.

Din punct de vedere clinic există un polimorfism larg, cu forme grave acute, uneori fulminante, dar și cu forme subacute și cronice de gravitate variată, cum este PAN. Alte forme, ca arterita temporală sau unele angeite cu CI după hepatita cu antigene Hbs, sînt trenante și reversibile. Există însă forme severe, greu de tratat, ca granulomul Wegener și nefro-angioscleroza malignă.

Formele de angeită de hipersensibilizare, în care se implică de cele mai multe ori un antigen medicamentos, au o evoluție pasageră, cu forme grave, care amintesc vasculitele tip purpură fulminans sau un fenomen Sanarelli-Schwarzman. Acestea, ca și diferitele tipuri de boală Henoch-Schönlein sînt vasculite în care leziunile de tip Arthus sînt uneori hemoragice, deși pot fi nodular-necrotice prin tromboză de endotelită inflamatorie.

În toate formele cunoscute nu există modificări imunoserologice specifice de boală autoimună, de aceea și diagnosticul se bazează pe leziunile histopatologice, cercetate pe biopsie cutanată, musculo-cutanată sau renală și mai rar pe un segment al tubului digestiv, gingie sau ganglion limfatic.

Aspectul clinic de boală inflamatorie generală, absența unei etiologii specifice, ca în formele caracteristice de PAN, și evoluția cu caracter de autoîntreținere sînt argumente pentru a include PAN în bolile cu mecanism de autoagresiune, deși nu s-au găsit autoantigene sau autoanticorpi specifici. Este posibil însă să intervină un mecanism de autosensibilizare celulară prin limfocitele T. Formele cu etiologie cunoscută, cu antigene HBS, ca și unele forme prin sensibilizare la droguri, pot să fie considerate ca boli prin CI. La noi în țară există lucrări asupra acestor forme virale (Voiculescu și colab., 1962), iar formele tipice de PAN au fost inițial descrise de către Marinescu și Drăgănescu (1928), ca forme cu determinări neurologice și ca forme sistemice de către Berceanu și Ciucureanu (1950). PAN atrage atenția ca simptomatologie clinică de boală generală apropiată de reumatismul poliarticular acut, însă cu determinări articulare mai atenuate, însoțite de mialgii, cu exsudație articulară la 40% din cazuri. Simptomul predominant este febra, la cel puțin 70% din cazuri. Simptomele cutanate apar la 60% din cazuri, însă nodulii infiltrativi pe membre și trunchi foarte caracteristici prin leziunile histologice apar numai la 20% din cazuri. Determinările pulmonare, cu infiltrate variate, însoțite în genere de eozinofilie, sînt rare și mai ales cele cu infiltrate fugace, în afară de granulomatoza Wegener cu caractere speciale de mare gravitate.

Leziunile arteriale și arteriolare sistemice condiționează hipertensiunea arterială și afectarea renală la 45% din cazuri cu evoluție severă. Biopsiile renale arată dealtfel o atingere renală mult mai frecventă la 70% din cazuri. Determinările nervoase sînt foarte frecvente, la 80% din cazuri din statistica lui Ford, dintre care 40—60% în trunchiurile nervoase periferice, cu paralizie, și în 50% cu localizări centrale. Există apoi localizări abdominale cu simptome de gravitate variată, unele de abdomen acut prin angeita necrotizantă în sistemul arterial mezenteric, ca în primele cazuri descrise de noi (Berceanu și Ciucureanu, 1950).

Diagnosticul de PAN implică prezența leziunilor histologice, cele mai specifice fiind în nodulii subcutanați. Leziunile constau în primul rînd în îngroșarea peretelui vascular, cu degenerescență sau necroză fibrinoidă și cu bogată infiltrație inflamatorie cu polinucleare neutrofile, eozinofile, histiocyte, plasmocite cu dispoziție în tunica medie, progresînd spre endoteliu, dar și către adventice și periadventice. Pot apărea celule gigante cu caracter de corpi străini și trombozarea lumenului prin depozit de fibrină. În jurul vasului din țesutul collagen pot exista leziuni de degenerescență fibrinoidă, cu îngroșare de fascicule conjunctive, cu reacție histiocitară și fibroblastică, cu depunere de material eozinofil sau bazofil și chiar cu prezența de corpi hematoxilinei (Berceanu și colab., 1959). În arteriole și în arterele medii renale și cerebrale, prin distrugerea tunicii musculare, apar anevrisme care se pot evidenția la angiografii. Leziunile pot să fie însă în mai multe faze, inițial predominînd imbibitia

cozinofilă și infiltrația inflamatorie, apoi evoluția spre scleroză cicatricială, mai ales în rinichi; există apoi o predominanță a leziunilor infiltrative în straturile interne sau în adventice și periadventice.

Nu există cercetări sistematice histo- și imunochimice asupra materialului cozinofil PAS-pozitiv care apare în pereții vaselor. S-au găsit totuși, în unele cazuri, depuneri de Ig sau chiar Ig + C + fibrinogen în cazuri care aveau însă caracter de angeite prin hipersensibilizare (Paronetto și Vernace, 1975). Argumente pentru boală prin CI circulante sînt rare; ele există în formele considerate ca secundare infecțiilor prin HBs, din hepatita acută virală, mai ales în perioada de invazie, la bolnavi cu incubatie lungă. Glocke și colab. (1970) la 4 din 11 cazuri, găsesc antigen HBs în CI detectate cu metoda Clq, precum și depozite de IgM și antigen HB în leziunile cutanate. Trepo și colab. (1974) susțin etiologia complexelor imune prin CI pe care le identifică serologic la 30 din 55 bolnavi, la 13 găsind și anticorpi specifici anti-HBs. În 5 cazuri se constată o vindecare a leziunilor de angeită după dispariția antigenului HBs din ser.

Alte cercetări serologice nu au găsit modificări specifice pentru boală prin CI sau boală autoimună. Se susține chiar că etiologia virală este puțin probabilă întrucît există foarte multe cazuri cu prezență de antigen HBs fără semne de angeită necrotizantă; este posibil ca antigenele și Ig evidențiate în leziuni să fi fost captate pasiv prin traversarea endoteliului vascular lezat ca urmare a unui alt proces inflamator. Pe de altă parte însă, absența CI dintr-o leziune care reproduce boala prin CI nu exclude această etiopatologie. Dealtfel chiar în leziuni de tip Arthus din boala serului CI dispar în câteva zile. Trebuie amintite și cazurile descrise de Nowoslesky și colab. (1972), cu depozite de IgG, IgM, antigen și complement în leziuni; de asemenea, unele modificări serologice în prezență de PAN (Seligman și colab., 1965). Încercările de a găsi antigene specifice vasculare și autoanticorpi antivas au rămas însă negative.



Dintre angeitele necrotizante granulomatoase, *granulomatoza Wegener* este o formă în care leziunea de granulom în peretele arterial devine gigantă, luînd caracter tumoral prin confluența mai multor granulome. Leziunile necrotice din partea superioară a tractului respirator constau din necroza distructivă a septului nazal și a sinusurilor maxilare; granulomatoza gigantă în arterele pulmonare ia un caracter tumoral cu mai multe localizări vizibile radiologic. Într-un caz urmărit de noi, pe piesa extirpată chirurgical și considerată tumoră pulmonară, s-au găsit leziuni de granulom cu celule gigante interpretate ca granulom Hodgkin; corticoterapia și endoxanul au dus la remisiuni foarte bune.

Există însă cazuri cu granulom mai redus însă cu necroze distructive profunde. Într-un asemenea caz urmărit de noi, leziunile erau distructive în fosele nazale, cedînd la terapia cu cortizon. După o supraviețuire de 5 ani bolnava a sucombat printr-o histiocitoză malignă foarte extensivă.

Afectarea renală cu leziuni în focar sau difuze, cu hipertensiune și hematurie, concomitent cu alte localizări granulomatoase, mai ales pulmonare, este caracteristică pentru diagnostic. Caracterul de boală prin CI a fost dovedit în unele cazuri prin depunere de IgG și C în leziunile renale descrise și la copii.

Avînd în vedere absența unui agent sensibilizant, ca și caracterul leziunilor, sindromul Wegener ar fi diferit de angeitele de hipersensibilizare și de PAN în forma clasică Küssmaull-Meyer. Se presupune însă și un mecanism comun de hipersensibilizare de tip tardiv, în unele cazuri limfocitele eliberînd MIF în contact cu diverse antigene (Shikata și colab., 1974).

Angeitele de hipersensibilizare afectează, ca și în PAN, arteriolele, arterele medii, dar și venulele și venele, mai ales în localizările dermo-hipodermice. Prin anamneză, reiese existența unui factor sensibilizant exogen, care poate fi un medicament (sulfamidă, cloramfenicol, fenilbutazonă sau alt anti-inflamator, penicilină sau alt antibiotic, ioduri, săruri de Au, bismut, arsenic, seruri heterologe etc.), un factor infecțios (meningococ, pneumococ, strepto- sau stafilococ, infecții fungice sau cu protozoare) sau antigene care dau sensibilizare imediată, ca cele din astm și urticarie (polenuri, antigene alimentare). Există dovezi pentru acțiunea sensibilizantă a acestor antigene prin testele curente intradermice și de provocare sistemică.

Histologic, leziunile sînt comune și cu totul asemănătoare celor de tip CI, ca în fenomenul Arthus, cu edem și endotelită, infiltrație inflamatorie, trombus intravascular și leziune perivasculară, de multe ori cu predominanță limfocitară, histiocitară și plasmocitară. După intensitatea răspunsului imun se pot asocia tulburări sistemice cu febră, artralгии, rașuri de tip anafilactic, iar în cazuri grave, mortale, leziuni vasculare trombozante și hemoragice în rinichi, cord, creier, mușchi, plămîn etc. În formele prelungite sau cu pusee repetate, ca în *boala serului*, leziunile necrotizante cu depunere de material fibrinoid pot să prezinte celule gigante.

Deși cercetările imunochimice sînt reduse s-au găsit în pereții vaselor antigene bacteriene streptococice sau stafilococice, precum și antigene de candida (Coperman, 1970), uneori cu prezența C și a proteinei C-reactivă (Parish, 1971). Prezența antigenului poate să fie secundară, prin pătrunderea sa în peretele vasului lezat. Paronetto susține această posibilitate, deși descrie unele cazuri cu leziuni în arteriolele pulmonare în care se pot găsi Ig și C care atestă o patogenie imună.

Testele de sensibilizare imediată cutanată pot să fie pozitive cu diverse antigene. Încercările de a testa o autosensibilizare cu antigene vasculare nu au dat rezultate pozitive sau confirmate (Berceanu și colab., 1965).

Sindromul Goodpasture este tot o vasculită necrotizantă, declanșată de o infecție virală, mai ales gripală, în care însă s-au găsit elemente caracteristice de boală autoimună. Complexele imune sînt așezate liniar, caracteristic pentru autoanticorpul față de antigenele din membrana bazală.

În alte angeite de hipersensibilizare se pot întîlni leziuni granulomatoase, uneori apropiate de granulomatoza Wegener, formînd un grup aparte descris de Churg (1951, 1963). Se pot întîlni ca leziuni asociate în astm, în febra de fîn și în rinita alergică după antigene variate. Se încrișă și un mecanism de sensibilizare tardivă, cu depuneri de fibrinogen și de limfocite, însă în unele cazuri și cu depuneri de Ig și C (Paronetto, 1975) și infiltrație cu eozinofile, granulocite, neutrofile, histiocite și celule gigante în leziunile pulmonare și renale.

Arteritele cu celule gigante au același tip de leziuni ca și angeitele de sensibilizare, însă sînt mai apropiate de PAN. Se delimitează 3 tipuri anatomo-clinice: (1) *arterita arcului aortic sau a trunchiului brahiocefalic*, care determină boala fără puls, cunoscută ca *sindrom Takayashu*; (2) *arterita temporală sau boala Hurton* și (3) *polimialgia reumatică*.

1) *Sindromul Takayashu* apare clinic mai ales ca sechelă sclerozantă de leziune infiltrativă cu tromboză și scleroză a trunchiului brahicefalic, care determină tuburări ischemice la membrele superioare și în teritoriul cerebral, cu manifestări variate pînă la cecitate, paralizii, confuzie și chiar sincopă.

Caracterele de boală autoimună se manifestă prin prezența de anticorpi față de antigenele din peretele aortic (Nakao, 1967; Nedu și colab., 1971). Alte cercetări nu au depistat prezența acestor autoanticorpi (Hirsch și colab., 1964).

În perioada de evoluție inițială — așa cum am remarcat și noi — există semne de boală sistemică imună, cu VSH crescut, hipergamaglobulinemie, hiperleucocitoză, crioglobulinemie, FR și FAN, concomitent cu dureri musculare și articulare; prin hemaglutinare pasivă se pot găsi anticorpi față de diverse antigene tisulare, care ar putea să fie anticorpi crossreactanți după infecții virale sau microbiene (Berceanu, 1975).

2) *Arterita temporală*, descrisă de Hurton în 1932, a fost semnalată mai demult de către Hutchinson (1890). Este mai frecventă la femei (75% din cazuri) și se manifestă, zgomotos, ca o leziune inflamatorie, artera temporală apărînd mărită și dureroasă. Frecvent este însoțită de leziuni în artera retiniană, manifestîndu-se cu dureri mari de cap și tulburări oculare pînă la amauroză completă. Se poate manifesta însă și cu semne ischemice în sfera arterelor cerebrale și brahiale.

Diagnosticul se pune prin biopsia de segment arterial, care arată leziuni de granulomatoză ca în PAN, însă cu frecvente celule gigante. Serologic există unele modificări de boală reactivă nespecifică, care se mențin pe durata arteritei și cedează după tratament.

3) *Polimialgia reumatică* apare la bătrîni, cu dureri și impotență musculară, uneori cu febră și cu unele modificări serologice nespecifice, ca în arterita temporală cu care se poate asocia în 50% din cazuri. Biopsia musculară arată leziuni de arterită asemănătoare cu cele din arterita temporală, cu celule gigante, cu leziuni exsudativo-inflamatorii interstițiale, însă fără afectarea fibrelor musculare. Se pot găsi antigene de sensibilizare la unele droguri; eliminarea acestora și corticoterapia duc la remisiuni complete. Este posibil un mecanism de sensibilizare tardivă întrucît s-au găsit teste pozitive de transformare blastică a limfocitelor prin antigene vasculare (Hamilton și colab., 1971; Hazelman și colab., 1975).

Terapia colagenozelor vasculare în grupul de angeite necrotizante, prin rezultatele obținute, întărește ipoteza de patogenie imună. Terapia este similară cu cea din LED, cu rezultate foarte bune. Corticoterapia se aplică în doze mari în PAN și în doze mai mici de 1 mg/kg corp în granulomatoza Wegener. În genere, în formele care necesită doze foarte mari sau devin corticodependente, se asociază imunosupresia prin endoxan, condusă cu prudență de la caz la caz (Fauci și colab., 1979; Conn și colab., 1979;

Elkon și colab., 1979). În formele rezistente, asocierea de două citostatice, ca azotioprina și endoxanul sau serul antilinfocitar, poate duce la rezultate bune (Jäger, 1976).

Prin acest tratament, pentru PAN s-a ajuns de la o supraviețuire de peste un an în numai 15—20% din cazuri la de peste 5 ani în 50% din cazuri. În situații rare, cu evoluție gravă, sistemică, în care s-au găsit CI circulante, plasmforeza asociată la imunosupresive a dat rezultate bune (Loockward și colab., 1977; Pussel și colab., 1979).

Rămân încă rezistente la tratament multe cazuri de granulomatoză Wegener și de aortită cu celule gigante a trunchiului brahiocefalic.

F. Sindromul Sjögren

A fost descris de Sjögren în 1936 și 1943. De atunci a fost mult studiat din punct de vedere imunologic, putându-se delimita de alte colagenoze majore, ca LED, PCE, sclerodermie, precum și de alte boli autoimune ca tiroidita Hashimoto, AHAI și PTI.

Din punct de vedere clinic (Berceanu, 1968, 1975) este caracterizat în primul rând prin uscarea conjunctivelor (keratoconjunctivita sicca) și a gurii (xerostoma), prin scăderea pînă la dispariție a secreției glandelor salivare și lacrimale.

Deși există leziuni de distrugere și atrofie a glandelor salivare, acestea — în special parotida — sînt mărite de volum, uni- sau bilateral, datorită infiltrației limfoplasmocitare. Sînt posibile și tulburări de secreție ale glandelor bronșice și vaginale.

Există o mare frecvență la femeile de vîrstă medie, dar cazuri rare la copii și la bătrînii peste 70 de ani. Testele de explorare a secreției lacrimale și salivare, precum și scintigrafia cu tecnețiu permit aprecierea stării anatomice și funcționale a glandelor (Schall și colab., 1971).

Examenul morfologic prin biopsia glandei submaxilare sau sublinguale pune în evidență leziunile caracteristice (Bloch, 1976), care constau din: infiltrație de limfocite diferențiate sau mai puțin diferențiate care dislocă epiteliul glandular pînă la distrugere totală înlocuindu-l cu țesut grăsos. Canalele glandulare persistă, prezentînd unele ectazii sau proliferări epiteliale și mioepiteliale. În atrofia completă a glandelor se găsesc numai insule de proliferare mioepitelială și limfocite într-un țesut grăsos. Pot să apară foliculi limfoizi cu centri germinativi activi, iar în formele cu transformare malignă leziuni caracteristice de limfom, în genere cu celule nediferențiate, care invadează tot țesutul limfoid.

La necropsie s-au găsit leziuni de tiroidită cu același aspect de infiltrație limfoidă și distrugere a foliculilor, inclusiv cu posibilitate de transformare în limfoame maligne, care uneori se disting greu de infiltrația limfoidă reactivă. Diferențierea se face prin leziunile de glande salivare unde predomină insule mioepiteliale cu infiltrație limfoidă mai săracă.

Profilul imun complex al sindromului este dat mai ales de modificările imunoserologice. În singele periferice, la 1/3 din 62 cazuri, Bloch semnalează leucopenie și numai la 10% din cazuri o hiperleucocitoză. Există o

hipergamaglobulinemie polielonală, cu creștere în special de IgG și IgM sau în unele cazuri este foarte severă (3—4,9 g/100 ml) și poate fi însoțită de purpură tip hipergamaglobulinemie.

În multe cazuri apare o crioglobulinemie mixtă prin complexe IgG și IgM; când crioprecipitatul este foarte mare, sînt posibile scăderi de gamaglobulină întrucît în macroagregate se leagă IgM cu IgG₁, IgG₂ și IgG₄ (Brown, 1977). Prin ultracentrifugare s-au izolat fracțiuni de tip 7S și complexe 9—15S (Bloch, 1976).

Prezența de autoanticorpi specifici celorlalte colagenoze majore constituie o altă caracteristică a bolii. FR apare în titru diferit la 96—100% din cazuri sau numai la 75% prin reacția Waaler-Rose. În culturi, limfocitele suspendate din infiltratele glandulare secretă IgG și IgM cu caractere de FR. S-a izolat o beta₂-microglobulină cu secvența aminoacizilor similară cu cea de IgG, ceea ce pune în discuție generarea de anticorpi anti-IgG similari cu FR, crossreactanți cu această beta₂-microglobulină.

Anticorpul antinuclear constituie o altă asociere de dereglare imună, cu o frecvență de 70%. Se consideră că antigenul nuclear pentru acest anticorp este diferit de cel din boala lupică, fiind solubil în soluții saline. Celule LE apar numai în formele asociate cu LED tipic sau cu PCE, ceea ce arată că FAN din sindromul Sjögren nu este un anticorp față de nucleoproteinele native (Steinberg și Talal, 1971). S-au descris însă celule pseudolupice în sângele periferic, care constau din monocite sau polimorfonucleare cu incluziuni de material nuclear, fără a fi însă specifice sindromului Sjögren (Urbaszek și colab., 1970).

Sînt foarte frecvenți anticorpul antitireoglobulină, găsindu-se la mai mult de jumătate din cazuri, asociat sau nu cu leziuni tiroidiene. Se știe însă că anticorpul antitireoglobulină se găsește și la femei normale, cu frecvență de 25,7% după vîrsta de 35 de ani, iar leziuni tiroidiene cu infiltrație limfoidă s-au găsit la necropsie la 30% din femei.

Anticorpi specifici pentru celulele epiteliale ale tubilor glandulari se găsesc mai rar, 10% din cazurile cu sindrom Sicca și 45% în cazurile cu asocieri de PCE.

Sînt semnalate de asemenea cazuri cu anticorpi antifibră musculară netedă sau striată.

Studiile de imunitate celulară sînt mai rare deși sindromul constă dintr-o proliferare inițial reactivă, apoi malignă a sistemului limfoid. Se pare că există un deficit al limfocitelor T, cu răspuns sărac de transformare blastică la mitogene, iar *in vivo* cu sensibilizare de contact redusă la DNCB. Testele imune celulare sînt mai frecvent pozitive la bolnavii cu asociere de boală reumatoidă.

Deficitul imun celular poate să condiționeze transformarea malignă spre limfoame sau pseudolimfoame cu potențial de malignizare care survine la 50% din bolnavii tratați cu imunosupresive și iradiere pe parotidă.

Cercetările din ultimii doi ani arată că dereglarea imună cu unele deficite în sistemul T și cu pierderea toleranței pentru mai multe autoantigene în sindromul Sjögren ar fi asociate cu anumite structuri MHC. Montsopulos și colab. (1979) găsesc că antigenele Ia — 715, care predomină în LED și în sindromul Sjögren asociat cu LED, pot să fie asociate cu pierderea toleranței față de antigenele nucleare și cu apariția de FAN de

anumite tipuri. Mai mulți cercetători susțin că există o diferență în dereglarea genetică a sindromului Sjögren primar pur și cel asociat cu PCE (Alspaul și colab., 1976; Akizuchi și colab., 1977; Chiused și colab., 1977; Mantsopoulos și colab., 1978, 1979). Într-un studiu recent, pe 33 de bolnavi cu sindrom Sjögren, s-a găsit o frecvență de 59% a antigenului HLA-B8 la cazurile cu sindrom Sicca primar, pe când la normali și în sindromul Sicca secundar frecvența este respectiv de 24% și de 9%. Antigenul asociat la HLA-B8, DRw3 are o frecvență de 64% în Sicca primar și numai de 9% în cel secundar, pe când DRw4 are o frecvență mare în forma secundară asociată cu PCE și mică în cea primară. De remarcat că în PCE se observă de asemenea o frecvență mare de DRw4. Există în plus o diferență în repartizarea antigenelor asociate Ia-172 și Ia-350 la normali și la Sicca primar sau secundar. Aceasta denotă că există anumite gene care reglează tulburarea autoimună specifică sindromului Sicca pur și alte gene pentru sindromul Sicca secundar asociat cu PCE.

O concluzie asupra unei patogenii sau etiopatogenii sigure care să determine un sindrom așa de complex este greu de tras. Există sigur însă argumente că sindromul face parte din bolile imune cu alterare profundă multifactorială a imunității. Dereglarea imună la nivel central para-HLA face ca antigenele tolerogene pentru glandele acinoase, pentru imunoglobuline, pentru nucleoproteină și pentru tireoglobulină să depășească un anumit prag și să apară anticorpi specifici pentru aceste antigene. Se poate însă să se producă reacții autoimune complexe prin dereglări în sistemul Th—Ts, care trebuie însă precizate. Sînt de asemenea necesare studii asupra rolului unor factori infecțioși, poate virali, chiar dacă s-au găsit pînă acum incluziuni în leziunile de glandă numai la un număr mic de bolnavi, în citoplasma tubilor glandulari (Shearn și colab., 1970; Talal, 1974).

Faptul că o mare parte din cazuri se transformă în limfoame maligne constituie un argument pentru disfuncția imună în care stimularea continuă autoantigenică sau poate heteroantigenică să determine transformarea malignă a limfoproliferării reactive (Berceanu, 1975, 1977, 1979; Lennert, 1978, 1979). Încercările de a reproduce experimental boala prin injecție de extract de glande în adjuvant Freund nu au reprodus boala, deși apar autoanticorpi (Bentiner și colab., 1976). S-au obținut însă infiltrate limfocitare în glandele salivare fără modificări mioepiteliale caracteristice (Chan, 1976).

La hibridii NZB—NZW în ciclul sindromului complex de AHA1 și LED apar și leziuni conjunctive și atingeri de glandă salivară și lacrimală (Kessler și colab., 1971). Leziuni asemănătoare s-au descris la un rozător din Africa de Sud într-un sindrom asociat cu timus și polimiozită.

G. Alte forme de colagenoze

Polimiozita (PM) sau dermatomiozita (DM) corespunde, după denumire, localizării predominante sau exclusiv a leziunilor degenerativ inflamatorii în mușchi sau în piele. Încadrată în colagenozele cu mecanism autoimun, a fost descrisă detaliat de către Șuteanu și Moangă (1975). Debutul clinic

și evoluția cu atingere vasculară și viscerală, caracterul leziunilor, asocierea frecventă cu neoplazii sau cu alte boli autoimune sînt argumente pentru boală imunologică.

După evoluție, vîrstă și predominanța manifestărilor clinice (Șuțeanu și Moangă, 1975; Jäger, 1976) s-au descris 3,4 sau chiar 6 tipuri clinice, în care se disting asocierile sindromului musculo-cutanat cu un sindrom articular și un sindrom general cu febră și astenie severă. Asocierea cu neoplaziile, cu frecvență de pînă la 50% constituie un tip special, ca și formele întîlnite la copii cu evoluție severă.

Determinările viscerale constituie un factor de mare gravitate, în special prin atingerea cordului; afectarea miocardului se explică prin leziuni de crossreacție între fibrele musculare striate, fibrele miocardice și fibrele musculare netede. Există apoi determinări pulmonare sclerozante și pneumonie interstițială, precum și determinări ale tractului digestiv cu intensitate variabilă, unele reversibile.

Diagnosticul este sugerat de manifestările clinice musculo-cutanate în cadrul unor boli generale, uneori cu caracter septic care se precizează prin leziunile specifice de biopsie și alte explorări de laborator.

Explorările de laborator arată unele modificări nespecifice ca și în alte colagenoze: VSH, proteină C reactivă, fibrinogen crescute, hiper-gamaglobulinemie în genere cu complement nemodificat.

Leziunile histopatologice în biopsia efectuată în zonele musculare cu modificări de electromiografie sînt caracteristice în formele acute, proces de miocardită necrotizantă cu alterări de miofibrile, cu resturi fagocitate de histiocitele aglomerate în jurul focarului necrotic. Reacția inflamatorie din jurul acestor focare este bogată și polimorfă, cu granulocite neutrofile și eozinofile, limfocite și plasmocite, iar macrofagele de asemenea abundente pot lua caracter de celule epitelioid. Se adaugă leziunile de angită necrotizantă, uneori asemănătoare cu cele din PAN; sînt greu de diferențiat de aceasta cînd procesul miozitic este redus predominînd vasculita cu caracter granulomatos.

În alte cazuri, leziunile sînt reduse la un edem interstițial cu ușoară tumefiere a fibrilelor și cu leziuni vasculare moderate sau ușoare, cu procese de endotelită și de reacție periadventițială. Se știe însă că biopsiile relevă focarul caracteristic într-un procentaj de 20—25%, astfel că există cazuri la care biopsia trebuie repetată de mai multe ori.

Leziunile cutanate chiar în formele cu atingere dermatomiozitică predominantă nu sînt specifice: edem cu degenerescență eozinofilă a fibrilor de collagen, infiltrație inflamatorie papilară și peripapilară, cu unele modificări ale epidermului.

Dintre modificările serologice, complementul nu prezintă modificări caracteristice. S-au citat cazuri rare de scăderi genetice în factorul C2 (Leddy, 1977). Dawkins (1977) menționează depuneri de IgG în leziunile cutanate, însă infirmă alte cercetări ce descriu depuneri de IgG și complement. Nu s-a pus în evidență un factor imun toxic care să explice leziunile de DM. Este însă posibil un deficit imun de tip B și poate T, care ar condiționa boala. De asemenea se incriminează un rol al limfocitelor T sensibilizate cu acțiune anti-fibră musculară dovedită în culturi *in vitro*, în care ar juca un rol și anticorpii fixați pe limfocite (Dawkins, 1975).

Contextul imunologic este susținut și pe baza anumitor cercetări care arată o stare de hipersensibilizare pe un fond genetic imun labil. Se explică astfel asocierile din cancer, asocierile cu unele stări infecțioase, precum și rolul sensibilizărilor cu sulfamidă și cu penicilină (Shulman, 1977).

Prezența de formațiuni virale în focarele de leziuni sînt de asemenea de luat în considerație, ca și în boala lupică, printr-un mecanism de self-perpetuare prin antigene restante la persoane cu deficit imun. Totuși, formațiunile virale nu par să aibă aceeași importanță ca cele din boala lupică (Sinkowicz, 1971; Germuth și colab., 1971; Șuțeanu și Moangă, 1975) și de aceea nu sînt citate în tratatele recente (Jäger, 1977).

Modelele experimentale nu au adus dovezi în plus pentru patogenia leziunilor din DM. Leziunile produse cu heteroseruri după injecție cu adjuvant Freund și extracte musculare sînt considerate ca nespecifice. Prin imunfluorescență, Dawkins (1975, 1977) demonstrează în leziunile experimentale prezența de autoanticorpi specifici pentru antigenele de miozină din benzile striatiilor AMI. În plus, limfocitele animalului imunizat cu extract crud de mușchi prezintă o sensibilizare la antigenele musculare depistată prin testul MIF. Jäger (1976) citează o miozită asociată cu timoma la unele animale din Africa de Sud, care prezintă anticorpi antimușchi.

Caracterele de boală imună sînt deci greu de susținut. Asocierile cu LED și cu PCE, cu factori imunologici specifici acestora, au fost argumente de încadrare a DM între bolile autoimune. Conturarea entității de „boală asociată a țesutului conjunctiv” (Șuțeanu și Moangă, 1975; Jäger, 1976) care se manifestă ca o asociere de DM cu LED și sclerodermie, cu prezența unui autoanticorp specific față de un antigen nuclear extractibil diferit de FAN, constituie de asemenea un argument general pentru natura imunologică a DM. Artralgiiile, fenomenul Reynaud, limfadenopatia și prezența unui FAN cu reacție pătată de tip RNA arată legătura strînsă cu LED însă cu o autosensibilizare față de alt antigen nuclear (Sharp și colab., 1972).

După Dawkins, la 50% din cazurile cu DM există o scădere de IgG și/sau de IgG. Formele cu hipergamaglobulinemie exagerată trebuie suspectate de asociere la alte boli imune. Autoanticorpii anti-fibră musculară, detectabili prin imunfluorescență, nu par să fie specifici (Gaspary, 1964). Există anticorpi heterofili cu afinitate pentru fibrele musculare și de asemenea se evidențiază o imunfluorescență nespecifică cu seruri de la bolnavi transfuzați, care au titru crescut de izohemaglutinine. Sînt contestate cercetările care au găsit anticorpi antimioglobulină, iar leziunile de DM asociate tumorilor ar fi prin CI.

Rezultă că testele imunologice nu pot constitui o metodă de diagnostic în DM; acesta se bazează pe fenomenele clinice, pe leziunile histologice și pe unele modificări enzimatică clasice, cum sînt creșterea de fosfocreatinkinază și de aldolaze.

Sclerodermia este denumită și scleroză sistemică progresivă sau scleroză sistemică, după propunerea lui Goetz (1945). Se caracterizează clinic prin scleroza difuză a tegumentelor care se extinde mai tîrziu sau concomitent în țesuturi și organe importante, ca tubul digestiv, pulmon, cord, rinichi (Șuțeanu și Moangă, 1975; Shulman, 1976).

Scleroza tegumentelor feței dă aspectul de mască, iar pe membre și articulații distrofia cutanată afectează mișcările încheieturilor și prin atrofia musculaturii poate da aspect de DM.

Tulburările sistemice precoc se manifestă ca în bolile autoimune prin sindrom Reynaud, serozite exsudative pleuropericardice, anemii și trombocitopenii ca în LED; toate acestea pot să apară înaintea sclerozei dermice. Gravitatea bolii este dată de evoluția progresivă, cu scleroză sistemică care determină tulburări de deglutiție însoțite de dureri sub-sternale, apoi tulburări de motilitate duodeno-jejunală cu fenomene de ileus paraliptic și sindrom de malabsorbție. Scleroza pulmonară și hipertensiunea arterială pulmonară determină tulburări respiratorii care, asociate la scleroza miocardică cu aritmii și insuficiență cardiacă, apoi cu insuficiență renală și hipertensiune arterială sistemică, completează tabloul de evoluție severă progresivă generalizată al sclerodermiei.

Patogenia sclerozei sistemice este complexă; se presupun 3 mecanisme importante (Shulman, 1976): (1) dereglări neuro-vasculare; (2) alterări în structurile țesutului conjunctiv; (3) tulburări imune asociate, specifice altor boli imunologice, care ar pleda pentru o patogenie imună în sclerodermie.

Pornind de la caracteristica leziunilor sistemice din țesutul conjunctiv dermic și din vasele din rinichi, miocard, pulmon și tubul digestiv se constată că infiltratele inflamatorii de boală imună sînt sărace și necaracteristice; vasculita necrotizantă și infiltrația celulară sînt foarte reduse. Ceea ce predomină este îngroșarea fibrelor de collagen dermic care invadează țesutul grăsos hipodermic și atrofiază epidermul. S-ar produce o îmbogățire a fibrelor de collagen prin hiperfibriloneogeneză. Nu există însă modificări în structura collagenului, cum arată studiile de difracție la raze X și microscopia electronică.

Modificările de structură biochimică ale collagenului la formele active, fără să fie caracteristice, constau în creșteri de hidroxiprolină cu scăderea fracțiunii solubile a collagenului (Harris și colab., 1966). S-au găsit de asemenea creșteri ale mucopolizaharidelor acide, cu afinitate crescută pentru țesutul conjunctiv (Fischer și Rodman, 1960). Aceste modificări, puțin semnificative, pot fi semnele unei boli metabolice sau secundare fie unei agresiuni imune, fie unei dereglări neurovasculare.

Shulman (1976) atribuie un rol special tulburărilor de circulație care determină sindromul Reynaud și care ar putea să producă o ischemie și o paralizie circulatorie pulmonară și renală. Leziunile secundare de scleroză cu inflamație redusă s-ar produce, ca în hipertensiunea arterială esențială, prin spasm cu leziuni degenerative în arteriole. S-a semnalat și o reducere a capilarelor din dermul palmar și în musculatura cvadri-cepsului.

Disfuncția vasculo-nervoasă ar determina și leziunile din tractul digestiv, inițial prin atrofia musculaturii netede care ar predomina față de scleroză, așa cum arată examenele endobioptice și necroptice. La fel s-ar explica paralizia jejunală și sindromul de malabsorbție, care se însoțesc de leziuni în sistemul simpatic.

Scleroza difuză și atrofia musculaturii netede din tubul digestiv, ca și scleroza vasculară, sînt argumente pentru o colagenoză, în care mecanismul imun ar trebui dovedit.

Argumente de boală imună sînt și asocierile cu alte boli imune. Asocierile cu cancerul pulmonar sînt de asemenea un argument, însă acesta ar putea apare ca o consecință a leziunilor pulmonare și nu ca o cauză. Nu există cercetări asupra deficitelor imune sau determinărilor genetice. Immunoglobulinele sînt crescute nespecific, de tip policlonal, la 1/2 din bolnavi. Complementul nu prezintă modificări (Clark și colab., 1971). S-au semnalat intradermoreacții pozitive prin inocularea de limfocite proprii, ca un semn de reacție directă toxică a celulelor sanguine față de țesuturi (Winkelstein și colab., 1972).

Cercetările imunoserologice pun în evidență modificări care apar și în alte boli imunologice. Astfel, apar eritoglobuline și semne serologice și clinice de boală Hashimoto. Modificări de boală lupică, cu prezență de FAN, apar la 78% din cazuri, însă celule lupice numai la 10%; complementul serie este însă normal, iar reacțiile fals pozitive pentru sifilis apar numai la 1% din cazuri în statistica lui Tuffanelli pe 727 de cazuri. De remarcă că anticorpii antinucleari dau o imunofluorescență de tip pătărit cu un antigen nucleoproteic care nu este o nucleoproteină ADN; apar însă rar și imunofluorescențe de tip omogen. Mai recent s-a găsit un titru crescut de anticorpi anti-ARN (Alarçon-Segovia și colab., 1975). FR se găsește frecvent (22—50%), însă în genere cu titru scăzut și fără corelație cu manifestările articulare.

Nu există cercetări asupra CI circulante și asupra depunerii lor în leziuni. Leziunile glomerulare și arteriolare seamănă cu cele din nefroangioscleroza malignă, descrisă de Fahr, cu îngroșări de perete, fără alte elemente imune. Este foarte posibil ca leziunile cu aspect fibrinoid din vase să fie determinate de tulburări circulatorii prin hipertensiune sau ischemie și nu prin mecanism imunologic.

Terapia de corectare a tulburărilor imune este limitată deoarece acestea nu sînt cunoscute. În acest fel, tratamentul este mai mult simptomatic, anti-inflamator și corector al tulburărilor vasculare. Simpatectomia nu a dat rezultate; blocarea ganglionului stelat și perfuziile cu dextran au ameliorat fenomenele locale sau sistemice ale sindromului Reynaud. Se pot folosi droguri pentru a influența modificările colagenului, ca penicilamina. În formele active cu leziuni viscerale și cu semne de împrumut de alte boli imunologice (LED, PCE), corticoterapia și imunodepresivele trebuie încercate, putînd influența evoluția fără să afecteze bolile imunologice.

H. Anemia hemolitică autoimună (AHAI)

AHAI constituie prima boală autoimună descrisă (Vidal, 1908), ca „icter hemolitic prin autohemolizine”, ca afecțiune hemolitică dobîndită alături de icter hemolitic congenital (Minkofsky-Chauffard) sau ca anemie hemolitică microsferocitară. Încă în 1904, Donath și Landsteiner descrieseră hemoglobinuria paroxistică „à frigore”, cu autoanticorpi bifazici. În 1940, Dameshek și Schwarz conturează mecanismul patogenic de boală

autoimună a AHAI. Prin descoperirea testului Coombs pentru AHAI cu anticorpi incompleți, din 1945 se delimitează domeniul imunohematologiei, care se va lărgi după 1950 cu trombocitopeniile autoimune.

După 1960 s-au precizat mecanismele imune ale hemolizei, determinându-se mai ales rolul complementului pentru hemolizele intravasculare precum și hemolizele intracelulare prin sechestrarea hematiilor sensibilizate cu anticorpi la cald sau la rece, în ficat sau splină.

În lucrări anterioare (Berceanu, 1968, 1975), fără a considera AHAI cu anticorpi la cald ca boală diferită de AHAI cu anticorpi la rece, am subliniat deosebiri serologice ca evoluție clinică și răspuns la tratament dintre ele; Issit (1977) descrie separat AHAI cu anticorpi la rece ca o boală cu hemaglutinine la rece. Punctul nostru de vedere este împărtășit de Brown (1977), care consideră ambele forme de AHAI ca diferite în funcție de structura autoanticorpilor. Din punct de vedere clinic, în ambele forme hemoliza poate debuta brutal, dar și insidios și lent (Berceanu, 1975, 1977). Se recunosc de asemenea forme primitive și forme secundare (Gheorghiu și colab., 1973; Gologan și Berceanu, 1979). În formele cu anticorpi la cald, evoluția este mai blândă și în genere răspund bine la corticoterapie și la splenectomie (Butoianu și Berceanu, 1978); formele cu anticorpi la rece au însă o evoluție severă, cu rezistență la tratament.

De multe ori este greu de precizat forma primitivă de AHAI, întrucât poate să fie modalitatea de debut a unei limfoproliferări maligne sau a altei boli autoimune, în genere LED. O altă particularitate pentru forma cu anticorpi la rece o constituie unele manifestări sistemice, ca sindromul Reynaud, precum și unele recăderi brutale, cu hemoliză însoțită de fenomene generale anafilactice și scăderea în câteva ore a hemoglobinei pînă la 4–5 g%. Asemenea pusee sînt posibile și în formele cu anticorpi la cald, precum și în formele mixte cu anticorpi la cald și la rece. Apar hemoglobinuria, o stare de colaps și posibilă insuficiență renală, în genere printr-un sindrom CID, așa cum se întâlnește mai ales la copii (Goldiș și colab., 1978). Gravitatea este și mai mare dacă se asociază și trombocitopenia autoimună (sindromul Evans), asociație care trebuie distinsă de un sindrom CID, de anemia hemolitică microangiopatică sau de purpura trombocică trombocitopenică. Scăderea factorului de coagulare, prezența de hematii fragmentate pot să orienteze diagnosticul, ținînd seama însă și de o afecțiune de bază primară, ca LED sau o boală imunoproliferativă (Berceanu, 1977; A. Coliță, 1977).

AHAI cu anticorpi la cald este mult mai frecventă (67–83%), pe cînd cea cu anticorpi la rece mai rară (12–30% sau chiar 5–7%) (Pirofsky, 1969; Bell și colab., 1973). În statisticile franceze, formele cu anticorpi la rece constituie 35% (Habibi și colab., 1974). În statistica noastră predomină cea cu anticorpi la cald, însă apar multe forme cu anticorpi mixți. Raportul dintre anticorpii la cald și cei la rece este diferit pentru formele primitive și formele secundare; cum delimitarea acestora este dificilă, raportul apare variabil. În Europa, formele idiopatice au o frecvență de 45,70%, pe cînd în America frecvența ar fi sub 20% (Brown, 1977).

Pentru ambele forme, diagnosticul se precizează prin anumite investigații care conturează profilul lor imunoclinic (Brown, 1977): (1) scăderea duratei de viață a hematiilor; (2) prezența de autoanticorpi

specificei, fixați pe antigenele eritrocitare; (3) prezența aceluiași auto-anticorpi nefixați, liberi în ser; (4) autoanticorpii au aceeași acțiune pentru hematiile de același grup sanguin cu ale bolnavului; (5) hematiile sînt lizate în circulație dacă există și fixarea de complement; liza are loc dominant în splină pentru formele cu anticorpi la cald și dominant în ficat pentru cele cu anticorpi la rece; astfel că urmărirea sechestrării hepatosplenice a hematiilor marcate cu izotopi, ca și determinarea duratei lor de viață sînt necesare pentru indicația de splenectomie; (6) în perioada de hemoliză apar sferocite ca semn de hemoliză incompletă, cu fragmentare intracelulară care modifică raportul suprafață — volum (Berceanu, 1975).

Imunoserologia AHAI cu anticorpi la cald. Anticorpii la cald sînt incompleți, Ig ce se fixează pe hematii, și sînt detectați la 37°C prin testul Coombs direct pentru anticorpii blocați pe hematie. Anticorpii liberi apar în ser la 38% din cazuri și sînt decelați prin testul Coombs indirect (Dacie și Worlledge, 1969), după tratarea hematiilor cu enzime proteolitice (papaină, pepsină). În hemolizele severe poate apărea un titru mare și se pot produce aglutinări directe sau chiar hemoliză dacă C este prezent la 37°C. În general, anticorpii liberi sînt de același tip ca cei blocați, care sînt și eluabili de pe hematii.

Analizele imunochimice după eluția anticorpilor la cald arată că sînt gamaglobuline de tip IgG sau, foarte rar, IgM sau IgA. Analizați după rezultatul testului Coombs cu ser antigama se disting 3 situații: (a) anticorpi blocați tip IgG (50% din cazuri); (b) anticorpi blocați tip IgG + C, care pot sau nu să dea un test Coombs direct pozitiv cu ser antigama; (c) anticorpi de tip nongama prin fixarea numai a fracțiunilor de complement (β_2 E sau β_2 C), care dau test Coombs direct negativ cu ser antigama, dar dau test Coombs pozitiv cu ser antinongama, adică cu ser specific anticomplement. Eluțiile după hematii din grupele b și c arată prezența de C fixat fie odată cu IgG, fie în absența IgG. Se admite că în absența IgG fixarea C se face printr-o activare fără anticorpi (Götze și Müller-Eberhard, 1971); poate exista și o fixare inițială cu Ig, urmată de desprinderea Ig de pe hematie, sau o fixare pe anticorpi IgM sau IgA desprinși de pe hematie. Aceste situații se pot întîlni în boli cu dereglări imune mai complexe în care se asociază și trombocitopenia, ca în unele limfoame maligne sau după sensibilizări la unele droguri ca alfa-metildopa. Cazuri de fixare de C singure s-au întîlnit în limfoame maligne și LED, unde IgG au o activitate mai redusă și se găsesc sub pragul de decelare prin testul Coombs.

Se știe acum că autoanticorpii au o specificitate pentru antigenele de grup sanguin diferită pentru anticorpii la cald și la rece. Anticorpii la cald IgG sînt anti-Rh în proporție de 38% sau chiar 70%, dacă se consideră și formele de Rh cu deleție de genă. Pentru anticorpii fără specificitate Rh s-au identificat specificități pentru hematiile Rh negative care ar conține numai antigenele LW (D-like) care ar fi precursori ai antigenelor din grupul II (Dacie și Worlledge, 1969; Eister și colab. 1970). Dacie și Worlledge arată combinații variate de IgG și complement,

acestea putînd ajunge pînă la 44%. Ca structură, anticorpul IgG sînt policlonali kappa și lambda, subclasa IgG₁ predominînd în proporție de 50—70%.

Legarea IgG pe hematie permite fixarea hematiei pe receptori macrofagelor din splină. Macrofagele splenice nu leagă însă hematiile înbrăcate cu C3b; acestea vor fi sechestrate în ficat prin macrofagele Kupffer cu receptori pentru C3b (Brown, 1977).

Sînt rare cazurile de AHAI în care nu se găsesc autoanticorpi decît prin testul Coombs direct sau indirect. S-a calculat că pentru detectarea lor trebuie să existe 250—600 molecule IgG pe o hematie, pe cînd hemoliza intracelulară după sensibilizare cu autoanticorpi necesită un număr mai mic de molecule IgG. Rezultă astfel că hematiile cu anticorpi legați sînt primele lizate. Pentru detectarea anticorpilor liberi se recomandă teste mai speciale, bazate pe consumul de anti-Ig (Rosse și colab., 1974).

Imunoserologia AHAI cu anticorpi la rece este bine caracterizată. După metodologia de lucru se disting anticorpi liberi în ser, care sînt IgM și se pot comporta fie ca antigene complete, fie ca aglutinine sau hemolizine. Prin testul Coombs se pun în evidență și anticorpi incompleți blocați, care sînt globuline nongama sau ser specific anticomplement (fig. 33). În marea majoritate a cazurilor, anticorpul eluat sînt molecule IgM asociate cu fracțiuni de complement, C3b sau, mai rar, C3a și C3c (fig. 34).

Anticorpul se detectează cu concentrații foarte mari pînă la 10^{-8} . Testul la rece, în jur de 4°C, arată că aglutininele se comportă ca panaglutinine, producînd hemaglutinarea oricărui grup sanguin. În titruri mari pot să fie activi chiar la temperaturi mai înalte, pînă la 20°C, pe cînd în titruri mici sînt activi numai la 4°C; în condiții de fixare a C se comportă ca hemolizine, producînd hemoliză la 4°C, chiar cu un titru mai scăzut. După perioada de hemoliză dispar anticorpul IgM și rămîn fixați pe hematie numai fracțiunile de C. În ser, înainte și după hemoliză, se pot pune în evidență aglutinine sau hemolizine la rece ca anticorpi compleți. Cînd titrul este scăzut se pot detecta cu testul Coombs antigama indirect, mai ales după tratarea prealabilă a hematiilor cu enzime proteolitice.

În cercetările noastre am semnalat rolul C3 în hemoliza prin anticorpi la rece (Gologan și Berceanu, 1979). Issit (1977) a arătat modul de acțiune a C prin anticorpi tip IgM: fracțiunea C3b este cea activă în hemoliza intravasculară sau cu efect opsonizant în cea intracelulară, mai ales în macrofagele ficatului; subfracțiunile C3c și C3b au o fixare labilă, fără importanță în hemoliză. În unele situații se fixează un inhibitor al C3b, care blochează acțiunea acestuia și hematia nu mai este preluată de SRE, iar hemoliza devine latentă, cu puseo rare, concomitent cu negativarea testului Coombs cu anticorpi anticomplement (Issit și Issit, 1975, 1976). Testul Coombs apare negativ și în perioadele cu hemoliză intravasculară rapidă, datorită fixării excesive de C3b.

Natura specială a aglutininelor sau a hemolizinelor de tip IgM a fost bine studiată. Ca specificitate de grup, în majoritatea cazurilor anticorpul hemolitic la rece sînt izoanticorpi anti-I. Grupul sanguin I se găsește practic la toți indivizii; pe 22 000 de teste a lipsit în 5 cazuri care aveau grupul antigenic denumit i. Antigenul se găsește în cordonul ombilical

la toți indivizii, fiind apoi înlocuit cu *I* legat de grupul ABO. O situație specială există în AHAI pasageră după pneumonie cu micoplasma. Anticorpul este IgM anti-*I* biclonal, kappa și lambda. Micoplasma ar modifica structurile de membrană ale hematiei, astfel că antigenul *I* s-ar altera și hematiile n-ar mai fi recunoscute ca antigene self, apărând anticorpi anti-*I*. Aglutinine anti-ID la rece policlonale se găsesc la toți normalii, însă cu un titru sub 1/64. Aglutininele din boala hemolitică au un titru mare și sunt atât anti-ID (antigenele hematiilor dezvoltate), cât și anti-IF (antigenele hematiilor fetale) (Issit, 1977).

Pe lângă specificitatea anti-*I* există și o specificitate anti-Pr, care apare însă mai ales în hemoglobinuria paroxistică *à frigore*. Se distinge de anticorpii anti-*I* prin tratarea hematiilor cu enzime proteolitice care cresc titrul anti-*I* și scad pînă la dispariție titrul anti-Pr. Anticorpul anti-Pr este atât IgM, cât și IgA.

De precizat că anticorpii anti-*i* apar după mononucleoză infecțioasă și, chiar dacă sunt aglutinabili la rece, au structură IgG. Incidența lor este însă rară, apărînd la 1—5% din cazuri, în genere fără boală hemolitică.

Fiziopatologia hemolizei autoimune (Berceanu, 1975) ridică două probleme importante: 1) natura dereglării imune și producerea de auto-anticorpi antieritrocitari specifici sau nespecfici; 2) mecanismul de liză al hematiilor *in vivo* prin autoanticorpi hemolitici.

1) *Natura dereglării imune* a fost sugerată prin conturarea cîtorva mecanisme:

a) Alterarea structurilor antigenelor eritrocitare prin infecții virale, droguri, toxine microbiene sau toxine endogene ca în uremie. Fiecare din acești agenți pot să activeze ca haptene și să inițieze o reacție imună cu formarea de anticorpi antieritrocitari. Acțiunea lor pe hematie poate să determine „demascarea” anumitor antigene, față de care există o toleranță slabă, și astfel să apară anticorpi specifici de grup ca anticorpi anti-Rh, anti-*I*, anti-*i* etc. Există cercetări care arată o activare a clonelor B printr-o scădere a activității Ts (Gran, 1972). Pe de altă parte, aceiași agenți inclusiv particulele virale persistente în organism pot să determine o scădere a toleranței, acționînd ca adjuvanți (Mitchinson, 1968). În plus, se știe că antigenele Rh au o toleranță slabă la nivel de limfocit T, deoardecă nu sunt secrete în umori, iar concentrația lor pe hematie este redusă.

b) Ruperea toleranței, ca mecanism special în condiții de hiperimunizare sau la bolnavi cu deficit înăscut de toleranță, unde apar dereglări imune mai complexe, explică asocierea AHAI cu alte boli autoimune. Acțiunea antigenelor crossreactante, care pot să intervină în infecțiile virale sau în evoluția unor tumori ovariene sau gastrice, determină producerea de anticorpi față de anumite antigene eritrocitare, iar acțiunea lor îndelungată condiționează în plus scăderea toleranței imune.

c) Mutația celulelor imunocompetente prin proces de malignizare, ca în limforeticulozele maligne sau în proliferările imunoreactive prelungite, are două consecințe: apar linii celulare care, nerecunoscînd antigenele proprii, reacționează față de acestea; proliferază și devin active liniile celulare considerate drept „clone interzise”, care răspund de toleranța genetică înăscută.

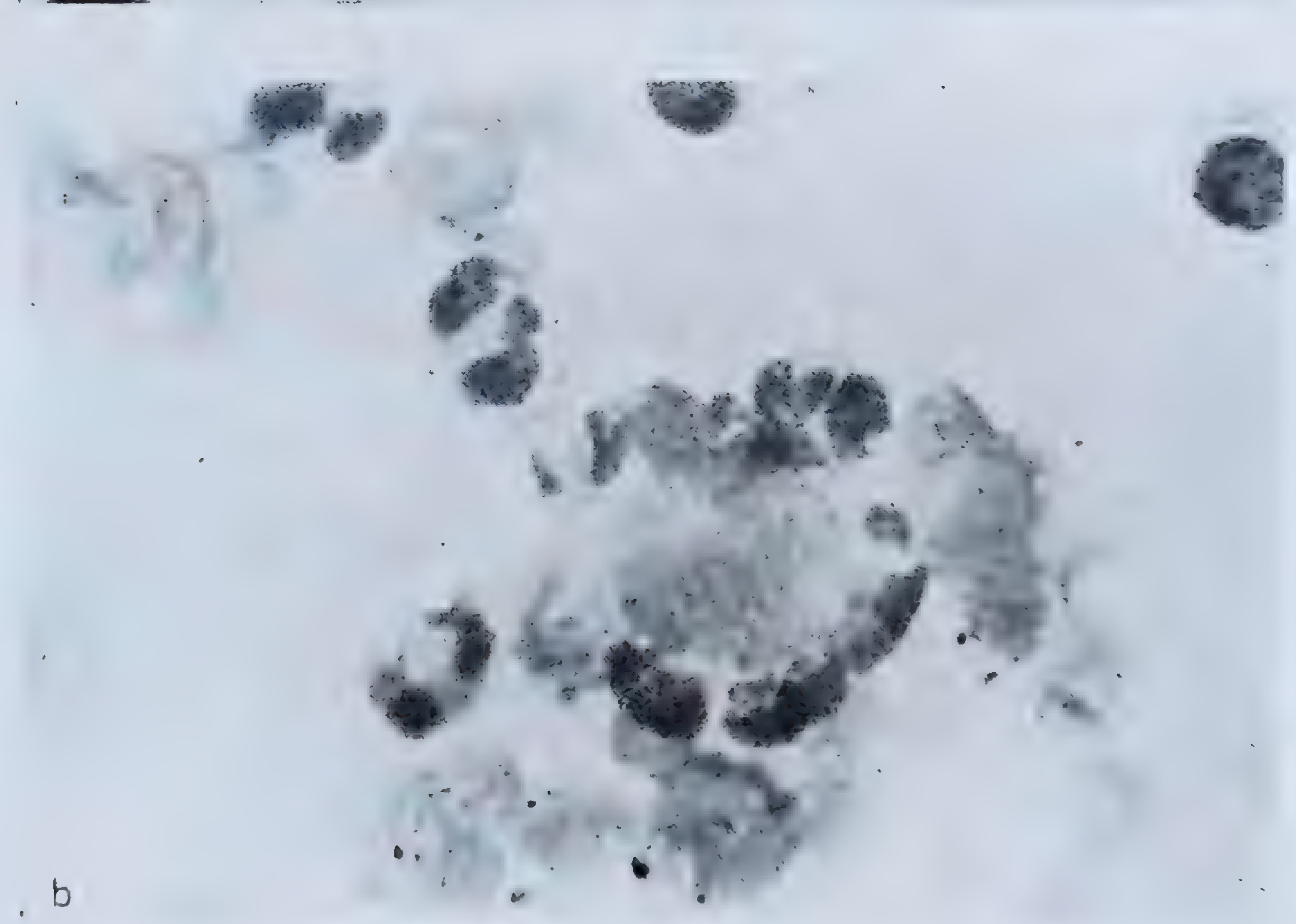
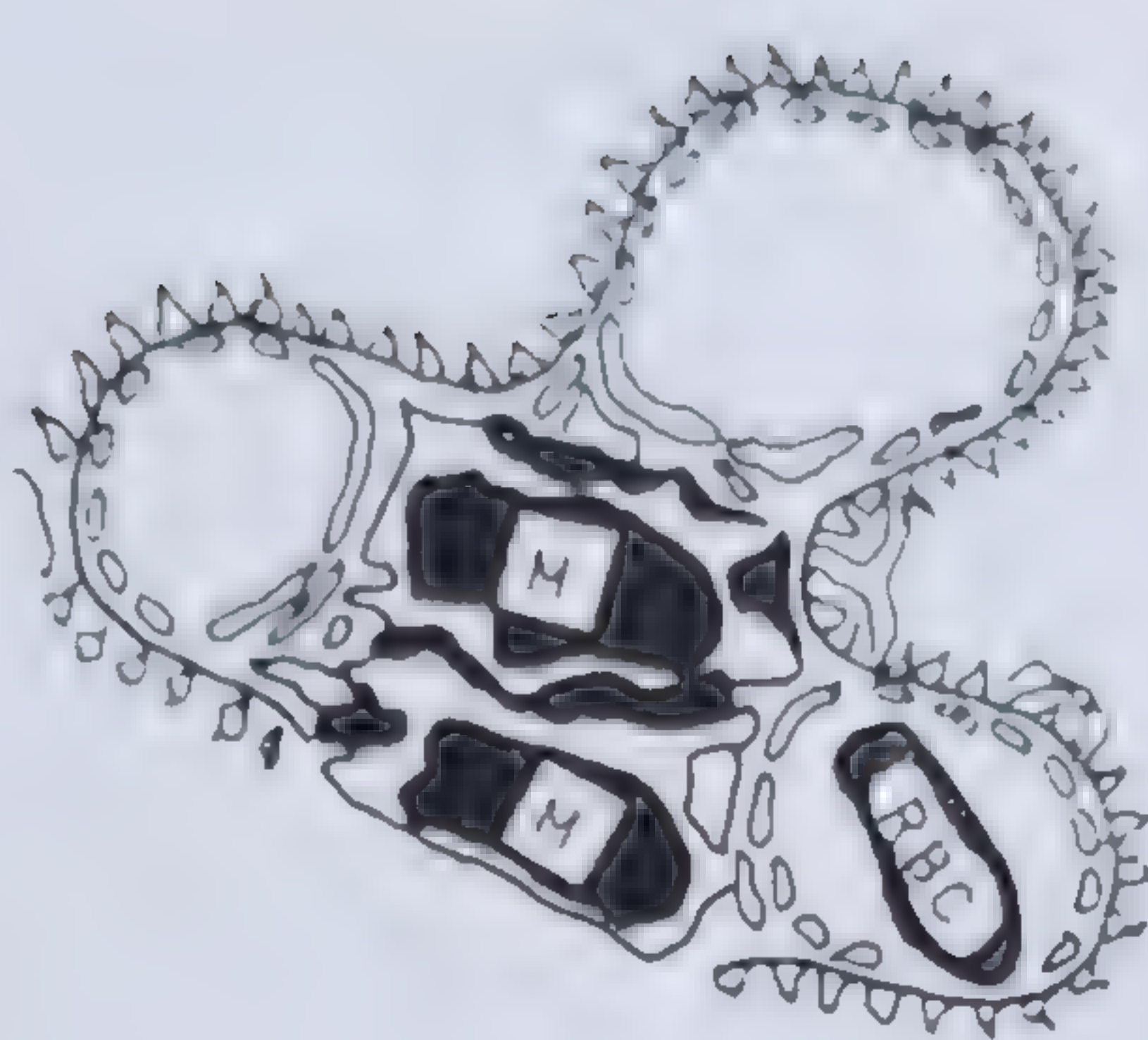


Fig. 30. — Imagini de celule lupice (a) și de rozete (b).



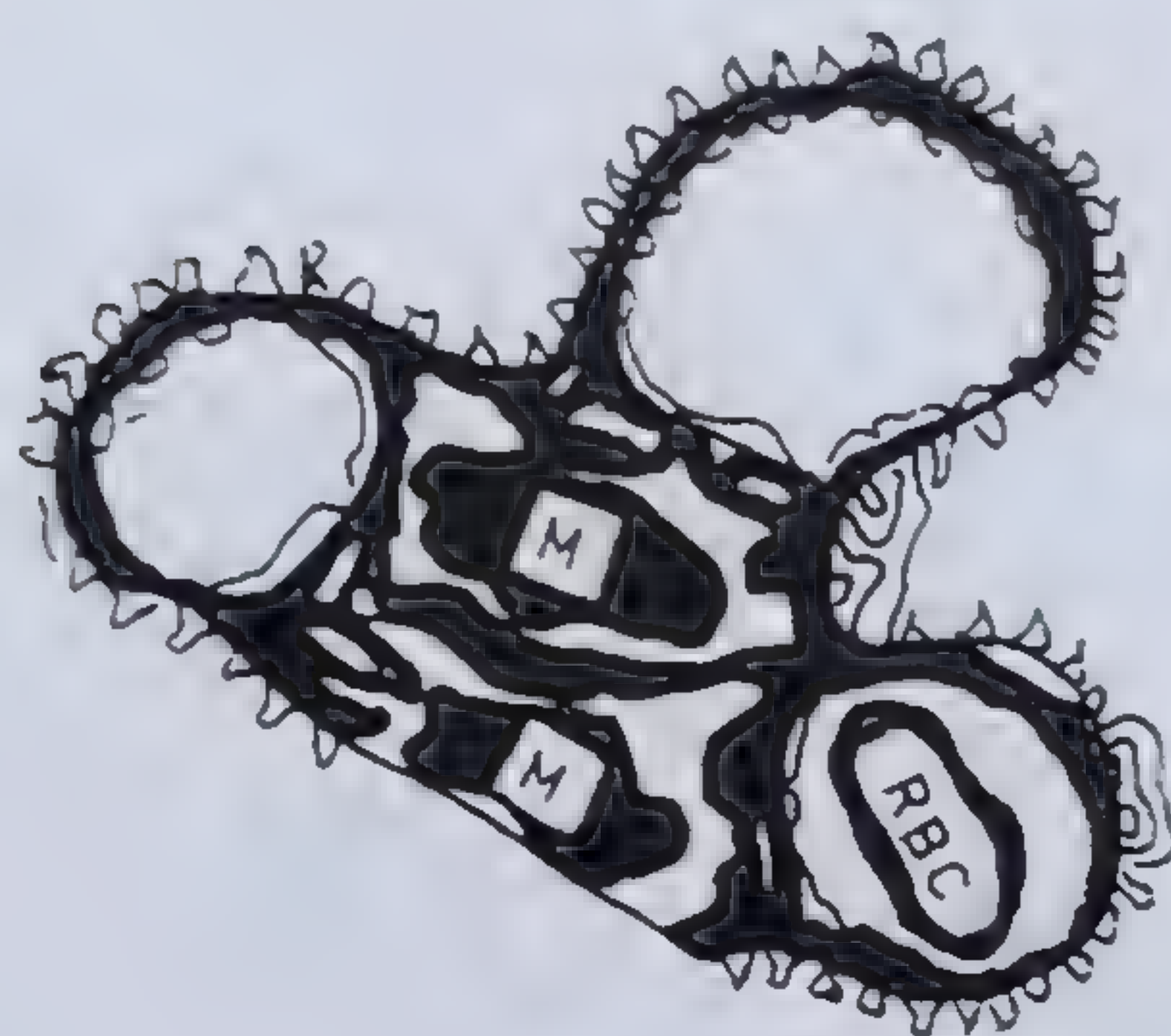
Clasa 1.
Fără depozite



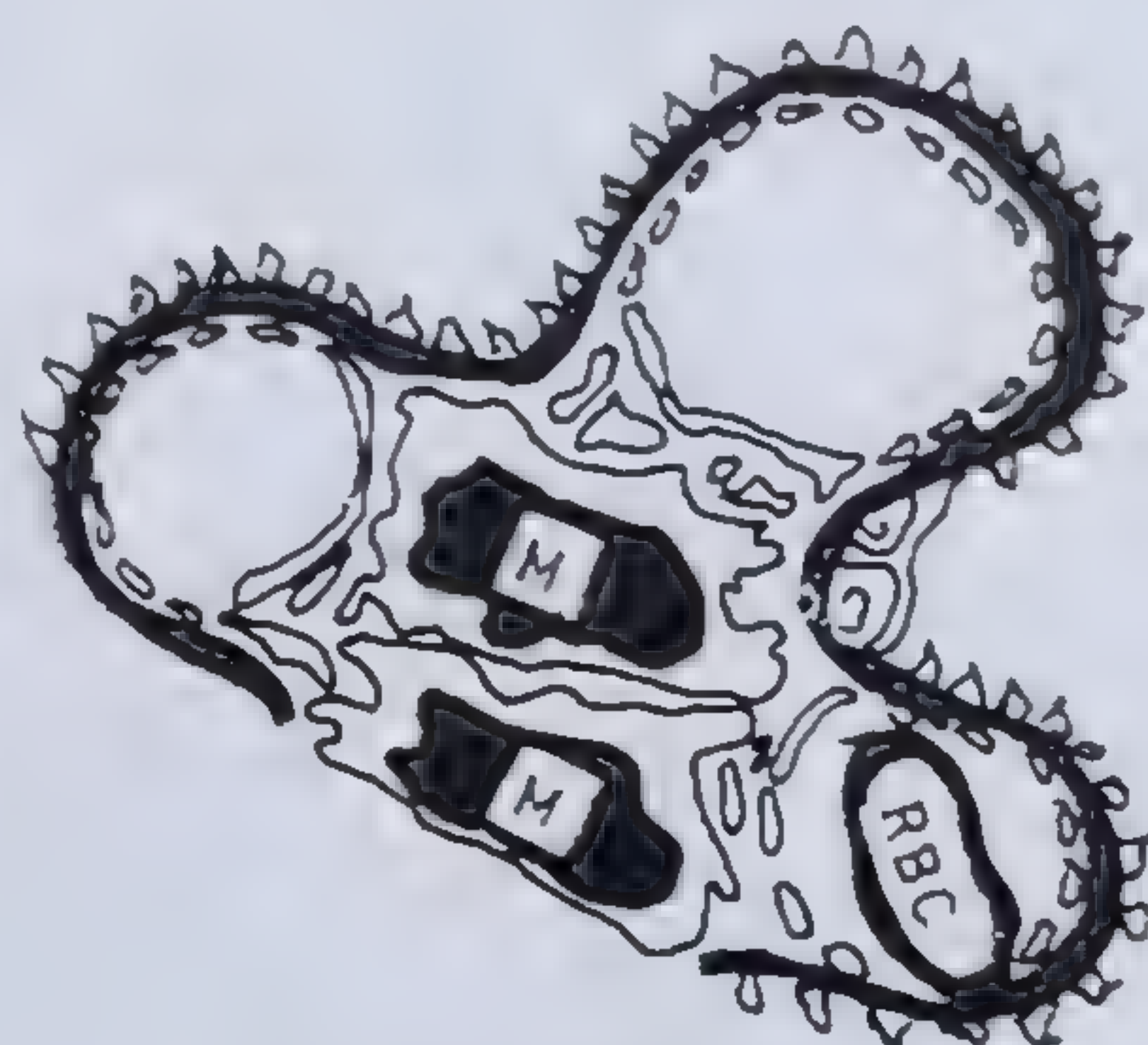
Clasa 2.
Depozite numai mezangiale



Clasa 3.
Depozite mezangiale și
focale în capilare



Clasa 4.
Depozite mezangiale
și difuze capilare



Clasa 5.
Depozite numai
subepiteliale

Fig. 21. — Schema leziunilor renale în lupus (după Hill, 1976).

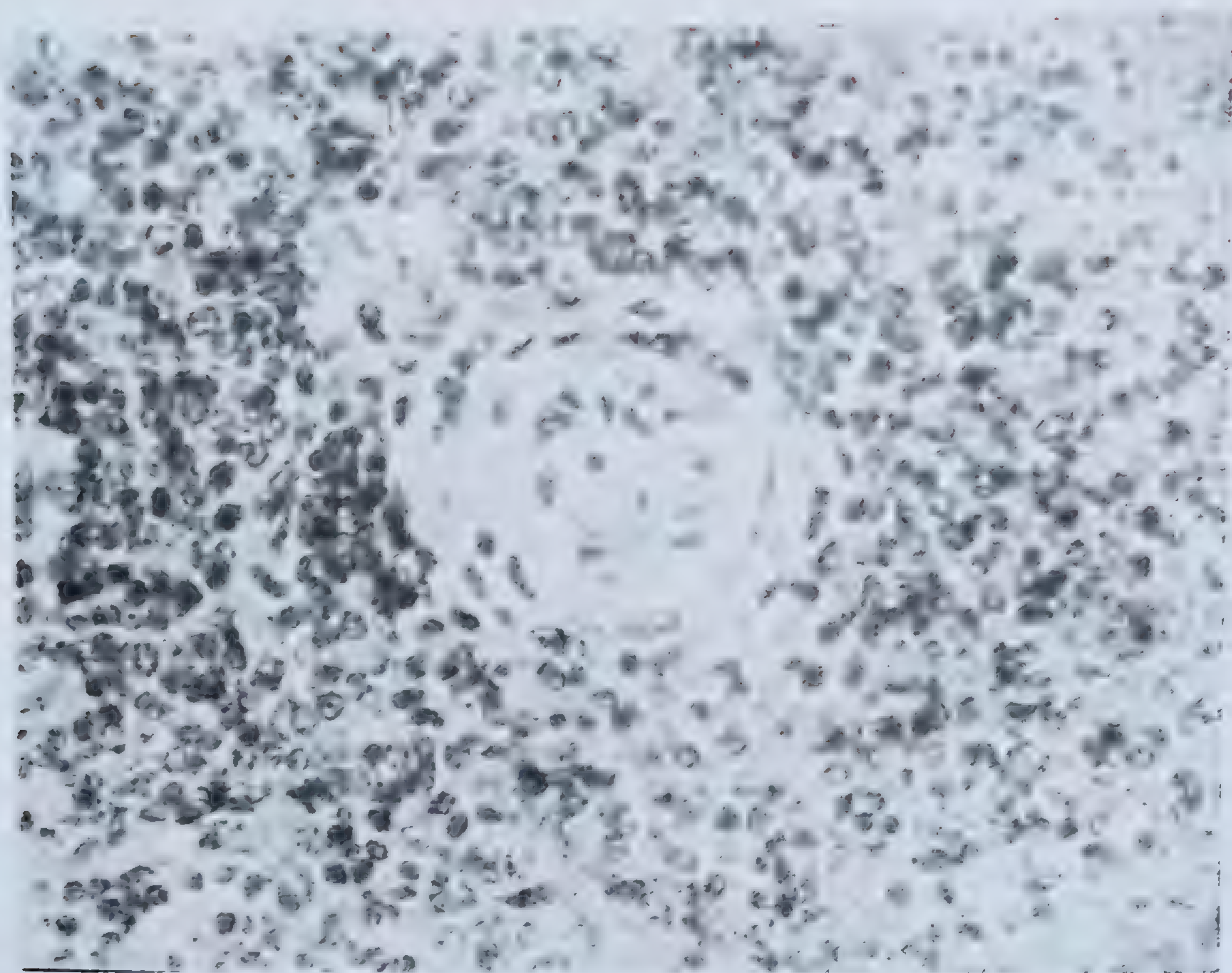


Fig. 32. — Lezuni ganglionare în „bulb de ceapă”.

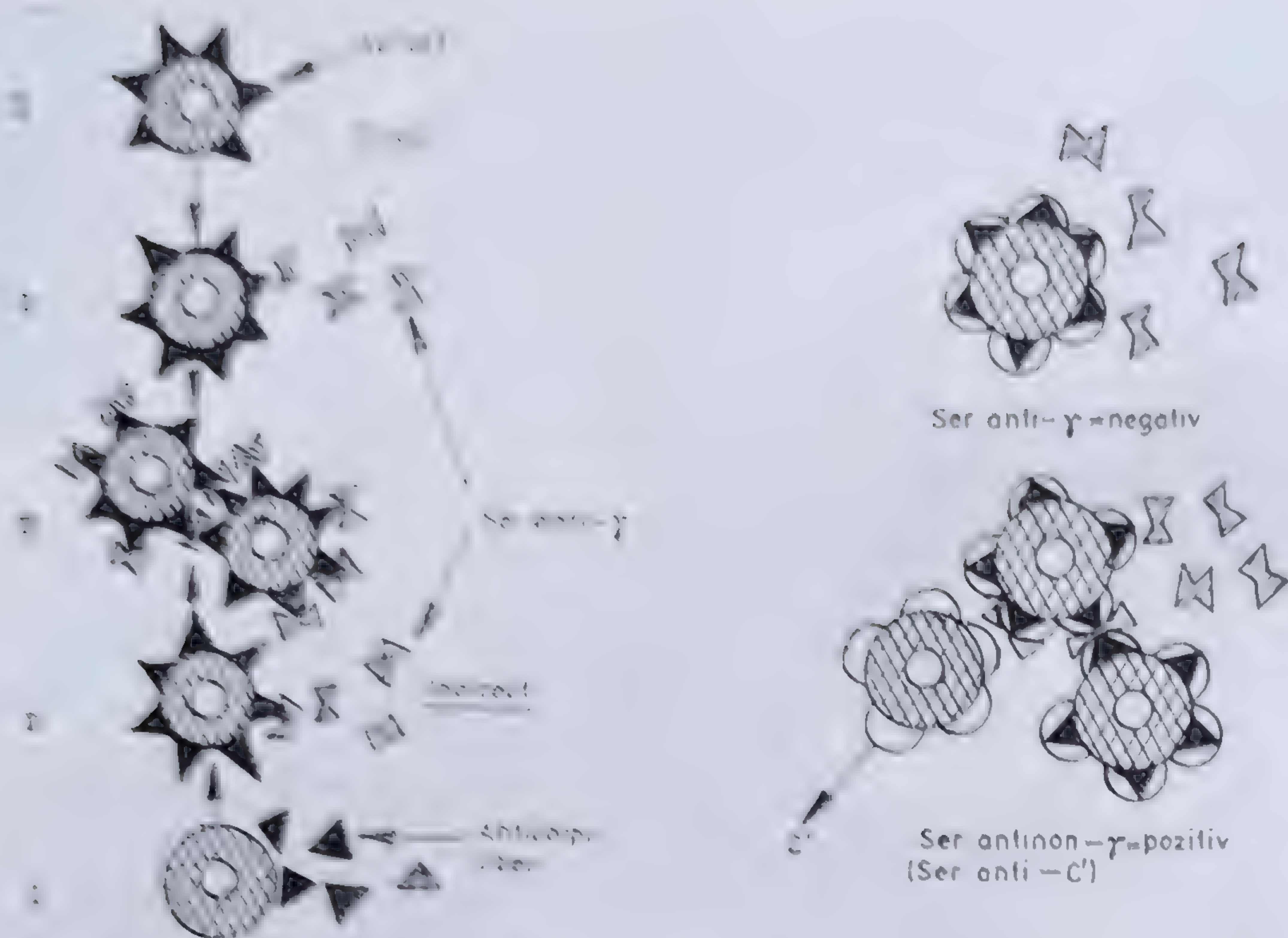


Fig. 33. — Schema reacțiilor din testul Coombs cu ser antigama (a) și ser anticomplement (b).

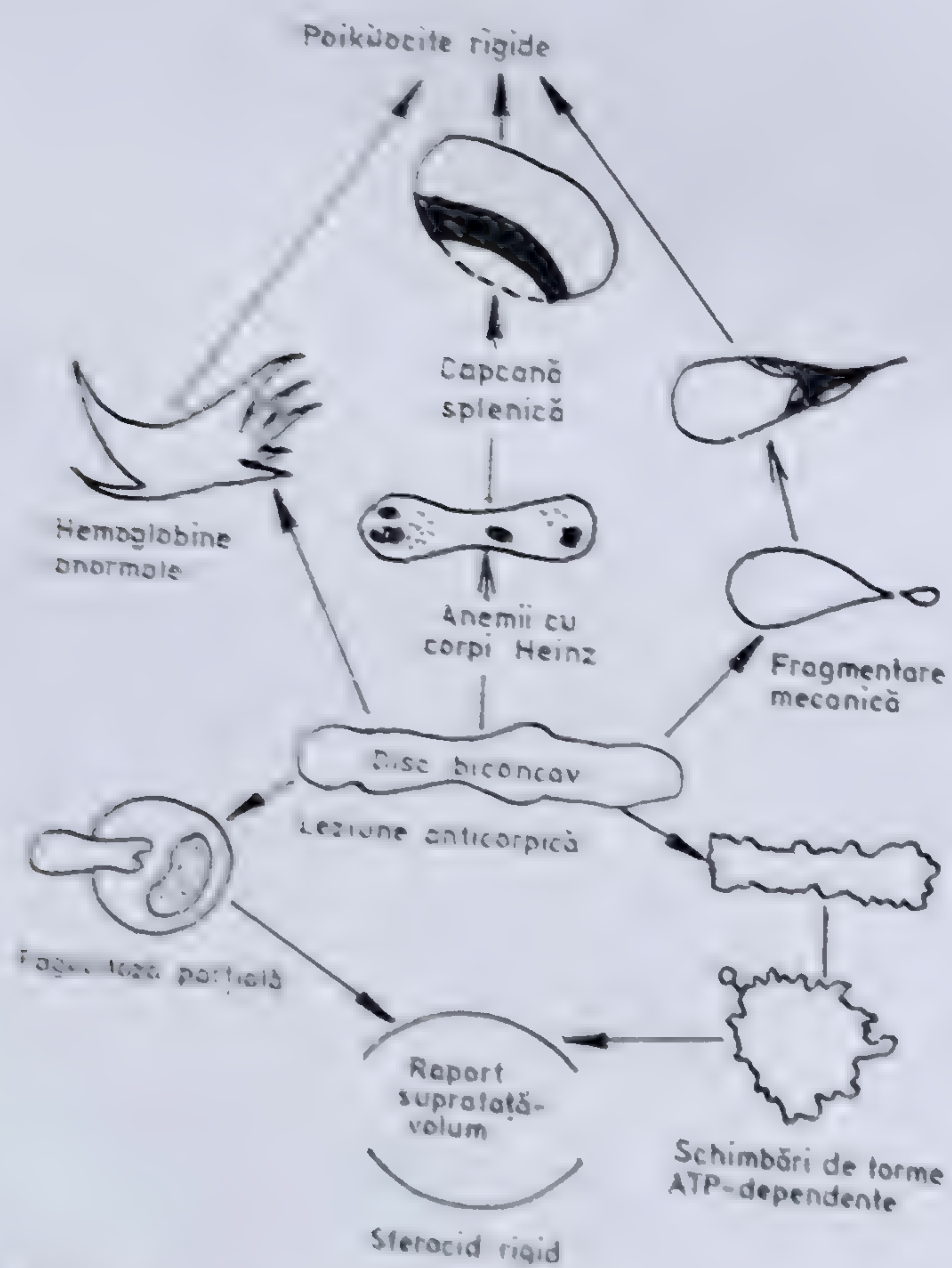


Fig. 34. — Schema mecanismului de hemoliză prin alterarea elasticității hematiilor și sechestrarea lor în organele hemolitice (după Weed, 1968).

În AHAI cu anticorpi la rece intervine de multe ori și o creștere a aglutininelor la rece normale, condiții în care se fixează C cu efect nociv pe hematie.

2) *Mecanismul de liză a hematiilor* este considerat ca citotoxic, prin acțiunea directă a anticorpilor compleți pe membrană (tipul I de leziune după clasificarea Coombs și Gell), cu sau fără fixare de complement. Leziunile prin anticorpi incompleți sînt discutabile, întrucît există frecvent o stare de boală serologică cu test Coombs pozitiv, fără hemoliză și cu durată de viață a hematiilor normală; la o anumită concentrație anticorpii incompleți ar putea produce modificări de membrană, astfel că hematiile ar fi „sechestrare” în ficat, splină sau măduva osoasă, fiind distruse de către macrofage prin mecanism de hemoliză intracelulară. În cazurile în care pe membrana hematiilor se găsește numai fracțiuni de C, nu se produce hemoliză, ci numai unele modificări de permeabilitate cu alterări ale raportului volum/suprafață, care diminuează elasticitatea hematiilor și facilitează sechestrarea și distrugerea lor (Weed, 1970).

Hemoliza intracelulară în organele de sechestrare se poate produce concomitent cu o hemoliză intravasculară cu crizele acute: apare hemoglobinurie concomitent cu eritrofagie chiar în singele periferic. Se poate ca acțiunea directă a complementului sau a anticorpilor pe membrană să producă nu o hemoliză totală, ci numai rupturi de membrană (Weed, 1970), fenomen care diminuează suprafața și scade raportul față de volum. Tendința de sferocitoză apare după pierderea de suprafață a membranelor, creînd o scădere a filtrabilității și plasticității hematiilor.

Principii de tratament. Metodologia diferențiată pentru tratamentul AHAI a fost precizată anterior (Berceanu, 1978), pe următoarele principii:

1) Formele secundare se vor trata concomitent cu afecțiunea de bază (infecții, alte boli autoimune, neoplazii generale sau ale SCl).

2) AHAI cu anticorpi la cald răspund bine la tratamentul cu prednison și splenectomie pentru formele rezistente; formele rezistente la splenectomie (5—10%) se vor trata cu imunosupresive.

3) AHAI cu anticorpi la rece urmează aceleași principii de tratament, însă fiind mai rezistente necesită imunosupresie prelungită, uneori toată viața.

În AHAI cu anticorpi la rece intervine de multe ori și o creștere a aglutininelor la rece normale, condiții în care se fixează C cu efect nociv pe hematie.

2) *Mecanismul de liză a hematiilor* este considerat ca citotoxic, prin acțiunea directă a anticorpilor compleți pe membrană (tipul I de leziune după clasificarea Coombs și Gell), cu sau fără fixare de complement. Leziunile prin anticorpi incompleți sînt discutabile, întrucît există frecvent o stare de boală serologică cu test Coombs pozitiv, fără hemoliză și cu durată de viață a hematiilor normală; la o anumită concentrație anticorpii incompleți ar putea produce modificări de membrană, astfel că hematiile ar fi „sechestrare” în ficat, splină sau măduva osoasă, fiind distruse de către macrofage prin mecanism de hemoliză intracelulară. În cazurile în care pe membrana hematiilor se găsesc numai fracțiuni de C, nu se produce hemoliză, ci numai unele modificări de permeabilitate cu alterări ale raportului volum/suprafață, care diminuează elasticitatea hematiilor și facilitează sechestrarea și distrugerea lor (Weed, 1970).

Hemoliza intracelulară în organele de sechestrare se poate produce concomitent cu o hemoliză intravasculară cu crizele acute: apare hemo-globinurie concomitent cu eritrofagie chiar în sângele periferic. Se poate ca acțiunea directă a complementului sau a anticorpilor pe membrană să producă nu o hemoliză totală, ci numai rupturi de membrană (Weed, 1970), fenomen care diminuează suprafața și scade raportul față de volum. Tendința de sferocitoză apare după pierderea de suprafață a membranelor, creînd o scădere a filtrabilității și plasticității hematiilor.

Principii de tratament. Metodologia diferențiată pentru tratamentul AHAI a fost precizată anterior (Berceanu, 1978), pe următoarele principii:

1) Formele secundare se vor trata concomitent cu afecțiunea de bază (infecții, alte boli autoimune, neoplazii generale sau ale SCI).

2) AHAI cu anticorpi la cald răspund bine la tratamentul cu prednison și splenectomie pentru formele rezistente; formele rezistente la splenectomie (5–10%) se vor trata cu imunosupresive.

3) AHAI cu anticorpi la rece urmează aceleași principii de tratament, însă fiind mai rezistente necesită imunosupresie prelungită, uneori toată viața.

VIII

Implicații imunologice în alte boli cronice

A. Tulburări și mecanisme imunopatologice în bolile de ficat

Revine lui Fissinger (teză de doctorat, 1908) meritul de a fi evidențiat pentru prima oară cercul vicios al autoîntreținerii leziunilor hepatice după o agresiune externă : „După ce a încetat intoxicația externă, continuă intoxicația internă . . . Pentru a se apăra pe sine însuși contra intoxicației prin produsele de degradare tisulară, organismul creează anticorpi, care cresc intoxicația și măresc leziunile. Bolnavul nu apără ficatul său, ci se apără pe el însuși contra ficatului său”. În felul acesta, Fissinger anticipează ceea ce mai târziu imunologia modernă va defini relația dintre self și nonself, răspunsul imun față de acestea și toleranța imună (Sherlock, 1970; Doniah, 1972 etc.).

Modelele experimentale au încercat să reproducă mecanismul întrevăzut de Fissinger : leziuni hepatice produse prin agenți toxici, ca tetraclorura de carbon (Iliescu și Berceanu, 1961; Berceanu și Iliescu, 1963), apoi urmărirea autoîntreținerii leziunilor prin reacția organismului față de primele leziuni.

Mult timp s-a incriminat intoxicația etilică cronică ca modalitate lezională primară, la care reacția organismului perpetuează leziunile de hepatită și ciroză. În ultimii 10 ani, descoperirea antigenului HBs ca factor de agresiune externă a constituit o încercare de a explica producerea leziunilor față de antigenul exogen nonself și rolul reacțiilor imune față de produsele de degradare hepatică. De asemenea, leziunile hepatice, observate după grefele de ficat experimentale sau chiar la om, ne-au oferit un alt model de studiu pentru leziunile de hepatită cronică. În mod similar, leziunile hepatice care apar în bolile autoimune, ca boala lupică, precum și determinările hepatice din febra galbenă, au constituit modalități adecvate de studiu pentru mecanismele imune.

Mecanismele imune hepatice observate pot fi sintetizate după următorul plan : (1) caracterele imunologice ale leziunilor hepatice ; (2) dereglările imune de bază, umorale și celulare, posibil cu dereglare genetică centrală ; (3) tulburările imunologice celulare și umorale declanșate de un anumit factor etiologic, care să explice autoîntreținerea hepatitei ; (4) argumente pentru o patogenie prin complexe imune, prin autoanticorpi sau prin agresiunea citotoxică a limfocitelor sensibilizate ; (5) valoarea investigațiilor imune și histopatologice pentru diagnosticul de boală imună hepatică.

Forma cea mai simplă de hepatită cronică este cea persistentă în care leziunile hepatice celulare sînt reduse la periferia lobulilor, predo-

minuind leziunile de infiltrație inflamatorie în spațiile porte. În genere, modificările imunoserologice sînt reduse, găsindu-se rar anticorpi față de structurile celulare și de mușchii netezi. Hipergamaglobulinemia este de asemenea rară, iar prezența antigenului HB este variabilă, de la absență pînă la 42% din cazuri (Buligescu și colab., 1974).

Hepatita cronică activă, cu elemente histopatologice și imunologice de agresivitate, este forma în care se pun în evidență mecanismele imunologice. Se definește ca o hepatită activă prin persistența semnelor clinice și serologice (hipergamaglobulinemie, transaminaze crescute, autoanticorpi) și a leziunilor hepatice pe o perioadă de cel puțin 6 luni (Popper și Mackay, 1972).

Leziunile hepatice sînt cele care dau caracterul de hepatită agresivă (De Groote și colab., 1968; Fodor, 1974); ele constau din intricarea infiltratelor inflamatorii cu cele de degenerescență celulară, cu dislocarea traveelor lobulilor hepatici. Este cunoscută leziunea de *peace-meal necrosis* clasică și în hepatita experimentală, constituind semnul de severitate și autoîntreținere (Iliescu, Berceanu și colab., 1961, 1962; Berceanu și colab., 1963, 1964; Popper, 1965, Berceanu, 1975). Infiltratele de limfocite din spațiile porte dislocă trabeculele la marginea lobulilor, separînd celulele hepatice încărcate cu material PAS-pozitiv diastazo-rezistent, înconjurate de limfocite, constituind fenomenul de „peripolesis” și „emperipolesis”, mult discutat cu semnificație imună (Berceanu și colab., 1966, 1968, 1969). Materialul PAS-pozitiv a fost considerat ca CI cu rol citotoxic. În infiltratele celulare se găsesc numeroase plasmocite foarte active, precum și celule de canalicule biliare în hipertrofie și metaplazie. Noi nu am găsit însă material PAS-pozitiv în aceste celule, așa cum a găsit Popper, dar am găsit histiocite încărcate cu acest material și în activitate poliploidă cu formare de celule gigante.

Prezența antigenelor Australia în leziunile de hepatită agresivă ca și în ser delimitează o formă de hepatită cu antigen HB și o altă formă fără antigen. În ambele există o complexitate de tulburări imune, prima formă fiind determinată de prezența antigenului ca factor extrinsec de agravare, iar a doua cu aspect de boală autoimună cu prezența de anticorpi și CI, unele avînd caracter de hepatită lupoidă.

Hepatita cronică cu antigen HB este comună și apare după hepatita activă virală B, cu fază icterică sau anicterică. Prezența antigenului și a anticorpilor în ser determină sau se asociază evoluției bolii pînă în faza de ciroză. În particulele de antigen (particule Dane), învelișul extern constituie fracțiunea imunizantă care produce anticorpi pentru cele două tipuri de antigene, sferice și tubulare (Hirshman, 1974). Acești anticorpi detectează astfel structurile de suprafață care constituie antigenul HBs. Corpusecul din particulele Dane, denumit „core”, este fracțiunea infectantă DNA, iar anticorpul specific sînt anticorpul HBc (Almeida și colab., 1971). Se găsește în nucleii hepatocitelor prin microscopie și prin imunofluorescență cu anticorpul respectiv din serul bolnavilor în evoluție agresivă (Gerber și colab., 1974).

În citoplasma celulelor se pun în evidență particule sferice sau tubulare prin anticorpi anti-HBc, care apar atît în hepatita cronică, dar și la purtătorii normali. Pot apărea și la microscopia optică ca incluziuni foarte evidente pe fondul clar al citoplasmei (Shikaka și colab., 1974). În formele

mai ușoară de hepatită cronică și la purtătorii particulelor HBs sînt mai frecvente și mai mari, ceea ce dovedește că nu ele sînt factorul de agresiune citotoxică, ci probabil reacțiile imune ale bolnavilor purtători de antigene. Anticorpii față de aceste fracțiuni nu s-au dovedit însă a fi citotoxici, întrucît apar și la purtătorii normali (Hoofvogle și colab., 1973).

Anticorpii HBc se găsesc aproape la toți bolnavii de hepatită cronică activă (Brzosko și colab., 1975). Prezența anticorpilor față de antigenele HB ar exclude prezența autoanticorpilor față de structurile celulare, care apar ca autoanticorpi în hepatita autoimună. Alte cercetări însă nu confirmă aceste diferențe serologice tranșante de hepatită cu anticorpi anti-HBs și de hepatită cu autoanticorpi (Vernace și colab., 1971; Bianchi și colab., 1972; Solowey și colab., 1972.)

Alte elemente imune caracteristice în hepatita cronică agresivă este creșterea de Ig serice cu caracter policlonal, predominînd mai ales IgG ca semn de agresiune. S-a discutat mult semnificația creșterii de IgG în hepatita cronică, ca și activitatea mai crescută în formarea de anticorpi. Se constată în special o creștere a anticorpilor față de bacteriile din tubul digestiv (*E. coli*), ca și în hepatita toxică experimentală după tetraclorură de carbon și etionină (Iliescu și Berceanu, 1960). În condiții de agresiune hepatotoxică, aparatul de clearance al ficatului, celulele Kupffer, este depășit în funcția sa și astfel există o stimulare imună crescută a celulelor limfoide din ficat și din sistemul limfoid general. S-a constatat că funcția tolerogenă a ficatului față de anumite antigene și haptene introduse *per os* sau direct în sistemul portal diminuează în condiții de boală hepatică și astfel apar anticorpii (Triger și colab., 1972, 1973; Thomas și colab., 1973; Heraan și colab., 1974). În plus, produsele de necroză hepatică din hepatită și ciroză constituie un adjuvant care face ca răspunsul imun față de antigenele scăpate de capcana kupfferiană să fie mai puternic, menținînd hipergamaglobulinemia.

Complexe imune s-au găsit atît în circulație, cît și în leziuni (Nowoslawsky și colab., 1972). În circulație, CI cu HBs s-au detectat prin metoda Clq (Nydegger și colab., 1974). S-au găsit de asemenea CI și în hepatocite, participînd posibil la structura materialului PAS-pozitiv din celule și din afara celulelor. Complementul apare frecvent scăzut în hepatita evolutivă, însă este foarte probabil ca scăderea să fie determinată de un deficit de sinteză pentru factorii care se sintetizează în ficat (C3 și C4), pe cînd factorul Clq nu scade.

Reactivitatea imună celulară ar explica mai bine leziunile de hepatită cronică prin antigene HB. În cercetări mai vechi s-a remarcat o stare de anergie la cîrotici, cu reacții intradermice negative la anumite antigene, ca cel tuberculinic. Mai recent, s-a dovedit o scădere a sensibilizării de contact la DNFB, precum și o transformare blastică deficitară la PHA. Există, de asemenea, în serul bolnavilor un inhibitor al transformării blastice a limfocitelor normale care ar putea fi CI sau limfocitotoxine (Paronetto și Vernace, 1975).

Infiltratele limfocitare pot să disloce și să lizeze celulele hepatice, leziunile fiind comparabile celor din rejecția de grefă unde efectul citotoxic a limfocitelor T este bine dovedit. *In vitro* s-a observat o stimulare cu transformare blastică a limfocitelor bolnavului prin antigene hepatice.

Stimularea este posibilă numai cu anumite antigene, altele inhibând transformarea blastică (Rider și Violet, 1974). Sensibilizarea limfocitelor se dovedește și prin testul MIF cu antigene de ficat, separându-se chiar două antigene dintre care unul din membrane celulare (Meyerzum și Miescher, 1972). Intensitatea testului ar fi în funcție de gravitatea bolii (Smith și colab., 1972).

Pe lângă această sensibilizare celulară de tip autoimun, s-a dovedit și una față de HBs, atât în hepatita acută, cât și în cea cronică. Testul MIF este cel mai des folosit (Gerbel și colab., 1975), scăderea intensității sale fiind un semn de autoîntreținere cronică; frecvența testului este însă foarte variabilă, de la 0 la 40 % din cazuri (De Mauro și colab., 1975). Un efect citotoxic asemănător cu cel bănuit *in vivo* s-a reproduș prin acțiunea limfocitelor asupra monostratului de celule hepatice cultivate. Ca și în alte reacții în cultură, serul bolnavului inhibă efectele citotoxice ale limfocitelor (Paronotto și colab., 1975). Acțiunea citotoxică s-ar produce față de celulele hepatice infectate cu virus, astfel că devin celule străine, iar fenomenul seamănă cu reacția de grofă contra gazdei.

Sînt puține cercetări asupra alterării cooperării limfocitelor Th, Ts și B. În formele grave de hepatită cronică și ciroză scade populația globală de T (Bernstein și colab., 1974). În hepatita acută cu antigene HBs s-au găsit scăderi de limfocite Ts și creșteri de limfocite B, ca în stările autoimune.

În hepatita acută cu antigen HB, acesta, chiar dacă nu este toxic pentru celula hepatică poate declanșa reacțiile imune cu efect citotoxic. Celula hepatică infectată va fi lizată prin anticorpi, prin CI cu antigen HB sau mai ales prin limfocite sensibilizate. Complexele imune, deși persistă în circulație, nu par să aibă rol citotoxic (Popper, 1965; Berceanu, 1975); CI circulante ar produce unele leziuni vasculorenale sau articulare, după cum sugerează detectarea lor în pereții vaselor ca leziuni de panarterită (Nowoslowsky și colab., 1972).

Hepatita cronică agresivă autoimună are ca model la om „hepatita lupoidă”, după denumirea dată de Mac Kay (1956, 1974), care susține un mecanism autoimun cu predispoziție la femei, similar bolii lupice. Un argument în plus îl constituie asocierea frecventă cu antigenul HLA 1.8. și HLA 8 (Mac Kay, 1972).

Dacă din punct de vedere histologic, în ficat leziunile sînt asemănătoare celor din hepatita cronică activă, dereglările imune sînt caracteristice pentru mecanismul autoimun în care nu se găsește antigenul HB, iar corelația genetică cu unele antigene HLA nu este semnificativă (Golbraith și colab., 1974).

Mecanismele autoimune în hepatita agresivă apar apropiate de boala lupică sau de sindromul Sjögren, fiind asociate cu alte boli autoimune: alveolită fibrozantă, colită ulcerosă, tiroidită etc. (Golding și colab., 1971). Ca semne de boală hepatică activă, pe lângă hepatosplenomegalie, există VSH crescut și hipergamaglobulinemie uneori foarte mare.

O întreagă baterie de teste serologice atestă prezența de autoanticorpi specifici, fără specificitate de specie. Pentru diagnostic, au valoare anticorpii anti-mușchi neted, evidențiați prin imunfluorescență cu serul bolnavului incubat cu perete gastric. Intensitatea reacției efectuată cu

diluții de ser peste 1/10, concordă cu severitatea evoluției (Solowey și colab., 1972). Reacția este pozitivă și în hepatita acută, în ciroza biliară primară și chiar în astmul bronșic; anticorpul este IgG, nu fixează complementul și nu are nici o relație cu prezența de antigen HB (Halborow, 1972).

Anticorpul antimitocondrial este foarte frecvent, are valoare diagnostică pentru hepatita autoimună, însă nu și prognostică. Se pune în evidență de asemenea prin imunofluorescență pe țesuturi bogate în mitocondrii (mucosă gastrică, glande salivare); reacția de fixare a complementului nu dă rezultate concordante cu imunofluorescența. Aparțin tuturor claselor de Ig și sunt specifice pentru o fosfolipoproteină din membranele interne ale mitocondriilor (Paronetto, 1976). Ca și alți autoanticorpi, apar și în alte afecțiuni imune care dau reacții fals pozitive pentru sifilis (Doniah și Bert, 1971), precum și în ciroza biliară primară.

Anticorpul antinuclear se găsește și în alte boli de ficat, inclusiv în cancer și ciroză; sunt anti-DNA nativ, anti-nucleo-proteină, cu formare de celule lupice, caracterizând hepatita agresivă lupoidă care reprezintă, după Darnis și Read (1975), 15—20% din hepatitele cronice. După alte cercetări, fenomenul LE nu ar constitui o formă specială de hepatită activă, ci numai un anumit grad de severitate.

Anticorpii cu caracter mai specific față de ficat au fost detectați prin teste de hemaglutinare pasivă și RFC cu antigene integrale sau de membrană celulară (Hopf, 1974). Apar însă concomitent cu alți anticorpi fixatori de complement față de multe antigene tisulare, care ar putea să nu fie anticorpi ci anumite proteine care fixează nespecific complementul. Ar exista însă și anticorpi cu specificitate pentru ribosomii celulelor hepatice și membrana celulelor la 20% din cazurile de hepatită activă. În cercetările noastre mai vechi, pe 500 de cazuri de hepatită cronică, am găsit la 20—25% din cazuri anticorpii față de antigenele solubile hepatice, iar în formele avansate spre ciroză cu mare disglobulinemie la 50—60% din cazuri (Iliescu, Berceanu și colab., 1963). Cercetările experimentale par să arate că autoanticorpii specifice sau nespecifice cu antigene hepatice apar după o agresiune hepatică citotoxică, ca tetracolorura de carbon sau prin izoimunizare cu antigen Freund (Iliescu și Berceanu, 1963). Anticorpul nu pare să aibă un rol citotoxic, fiind fenomene secundare proceselor de liză hepatică. Este posibil ca reacțiile hiperimune față de antigenele microbiene intestinale să constituie un răspuns de adjuvant, cu posibilitatea scăderii funcției Ts și astfel cu eliberarea clonelor B interzise care ar produce autoanticorpi în aceste condiții. Nu este exclusă o declanșare a unor reacții autoimune ca urmare a reacției imune față de un virion defectiv, prima apărând față de produsele de degradare celulară prin acțiunea virionului infectant (Popper și Mac Kay, 1972).

Factorii genetici ar condiționa de asemenea un deficit celular de tip T ca în hepatita cronică cu HBs, însă cu o hiperimunizare a limfocitelor față de celula hepatică.

Mecanismul de dereglare care să conducă și să mențină autoîntreținerea leziunilor hepatice în ambele forme de hepatită nu este însă bine precizat. În înălțuirea factorilor de dereglare imună este foarte posibil ca inițial să existe un efect lezional cu producere de degradare celulară, care, cu antigenele virale, să autoîntrețină lanțul de reacții imune. O reacție imună inițială pentru eliminarea antigenului HB rămâne probabil

neeficientă, fiind de presupus un deficit imun genetic specific sau capătă prin însăși infecția virală. Leziunile inițiale de hepatită acută, având în vedere că antigenele HB nu ar fi citotoxice direct, s-ar produce prin reacție imună față de celulele hepatice infectate cu virus. Aceste reacții inițiale la non-self, pot deveni reacții autoimune față de celula hepatică, ca întâ a agresiunii antivirale. Mai departe, probabil reacțiile imune distrug celulele hepatice, în hepatita acută eliminând și virusul infectant. Aceasta pare să fie situația foștilor bolnavi cu hepatită acută nepurtători de antigen HB. Cei care devin purtători, după boală hepatică acută sau după o infecție inaparentă clinic, capătă o toleranță față de virus, dar și o stare de echilibru care împiedică instalarea stării de boală ca efect al reacțiilor imune antiself sau antinon-self.

În boala cronică hepatică cu virus prezent, reacțiile imune sînt ineficiente pentru a-l elimina, astfel că se instalează o stare de hiperimunitizare, cu hipergamaglobulinemie și frecvent cu circulație de anticorpi și CI; se instalează concomitent reacții agresive prin limfocite sensibilizate, care sînt o consecință a stării de hipersensibilizare cu persistență de antigen prin deficit inițial de clearance.

În formele autoimune, la femei cu predispoziție genetică, din primele reacții față de virusul care poate să dispară se instalează o dereglare în sistemele Th și Ts, care eliberează clonele interzise față de diverse antigene self, determinînd secreția de autoanticorpi față de structurile hepatice și nehepatice din forma de hepatită cronică fără antigen HB. Mecanismul autoimun, chiar dacă nu știm cum s-a instalat, primează în aceste forme și de aceea rezultatele terapeutice prin imunosupresie sînt evident mai bune decît în forma cu antigen HB, unde sînt contestabile.

Din punct de vedere practic, pentru clinician este necesar ca printr-o baterie de teste imunoserologice și prin cercetarea antigenului HB să distingă forma autoimună propriu-zisă de forma cu antigen HB, pentru a institui o terapie imunosupresivă înainte de instalarea leziunilor ireversibile de ciroză. Ca pentru toate afecțiunile autoimune în care se presupune un deficit imun, perspectiva unei corectări biologice a acestuia va constitui o metodă terapeutică optimă.

B. Patologia imună a neuropatiilor demielinizante

Sistemul nervos central (SNC) și reactivitatea imună. Cercetările experimentale mai vechi și observațiile clinice mai recente asupra neuropatiilor demielinizante au completat cunoștințele asupra particularităților SNC ca țesut în care se pot produce leziuni imune autohtone primare sau secundare altor afecțiuni imunologice sistemice. Așa cum s-a arătat anterior (Berceanu, 1968, 1975), mai întîi s-a considerat că structurile mielinice sînt țesuturi purtătoare de antigene sechestrate față de care există o toleranță imunologică scăzută, avînd în vedere că procesul de mielinizare se produce în urma procesului de maturare imună. În al doilea rînd, bariera hematoencefalică prezervă SNC de agresiunea imună umorală și celulară.

În SNC nu există un aparat limfoid autohton, găindu-se numai rare limfocite și cantități foarte mici de Ig, lipsind complet foliculii limfatici și canalele limfoide. Prin plexurile coroide, membranele bazale vasculare normale ultrafiltrează plasma, condiționând concentrațiile de electroliți, glucoză și proteine din LCR; aceste constituenți ultrafiltrați se modifică în patologia imună inflamatorie și tumorală a SNC. Astfel, cantitățile de proteine totale plasmatice de 7,5 % g devin numai 20—40 mg % în LCR, iar raportul proteine sanguine/proteine LCR este de 200/1. Concentrațiile de IgG sînt de 1—4 mg/100 ml, de IgA 0—0,4 mg/100 g, iar celelalte Ig nu sînt decelabile în LCR normal (Holborow și Reeves, 1977).

Bariera hematoencefalică s-a văzut a fi mai labilă decît se credea înainte, fiind foarte sensibilă la orice reacție imunoinflamatorie care modifică permeabilitatea vasculară, astfel că SNC poate deveni un țesut de agresiune, modificîndu-și foarte multe constante umorale și celulare. Modificările și leziunile vasculare inflamatorii determină leziuni difuze sau locale în care se recunosc reacții de tip Arthus prin acțiunea CI. În plus, față de alte țesuturi, SNC este foarte sensibil la leziunile vasculare ischemice, producîndu-se modificări care după o scurtă perioadă sînt ireversibile.

Leziunile de tip reaginic sînt dovedite în SNC, deși există puține cercetări. Ca argumente sînt mastocitele din jurul vaselor, interstițiale și în special în meninge, ca și în tecile conjunctive vasculare ale nervilor periferici. Se explică astfel răsunetul pe sistemul nervos al reacțiilor anafilactice sistemice cu manifestări encefalitice în anafilaxie și după unele vaccinări ca reacții imediate umorale.

În bolile autoimune, ca LED și PAN, leziunile vasculare în creier și nervii periferici ce determină sindroamele neurologice din aceste boli, sînt posibile ca o consecință a pătrunderii factorilor imunologici agresivi în sistemul vasculoconjunctiv din creier.

În *neuroencefalitele experimentale*, induse după modelul clasic al lui Waksman (1965) cu antigene de creier în amestec Freund, ca și în encefalitele virale experimentale la șoarece, leziunile se produc prin depășirea barierei hematoencefalice, producîndu-se modificări imunoinflamatorii, ca și în alte țesuturi cu aparat conjunctivo-vascular normal. Cresc astfel imunoglobulinele — mai ales IgG și IgA, mai rar IgM — se produc infiltrații inflamatorii limfohistiocitare și granulocitare, precum și tromboze de vase cu necroze secundare în parenchimul nervos. Raportul proteine ser/proteine LCR exprimă gradul de permeabilizare a barierei hematoencefalice.

În cele două forme importante de *neuropatii imune* la om, scleroza în plăci și panencefalita subacută sclerozantă, s-a dovedit chiar o sinteză de anticorpi în SNC. Infecțiile virale localizate în creier stimulează limfocitele locale sau cele pătrunse din circulație și formează focare inflamatorii limfoplasmocitare cu producere importantă de anticorpi antivirali, care cresc în LCR concomitent cu cei pătrunși din ser. Există situații în care IgG din LCR are altă origine clonală decît IgG din ser, cu structuri diferite în lanțurile ușoare kappa sau lambda. Se dovedește astfel originea locală a limfocitelor generatoare de anticorpi în faze diferite de diferențiere care, împreună cu plasmocitele, se găsesc în manșoane perivascularare sau libere în LCR.

În *encefalita acută-experimentală* (EAE) se formează anticorpi circulanți antivirali, care transferați la alte animale nu produc leziuni întrucât nu pătrund în creier. Pătrunderea lor poate fi facilitată de modificările de sensibilizare prin limfocite care, transferate, pătrund în creier după care apar și anticorpi determinând leziuni cerebrale. Sînt posibile însă și fenomene de blocare a structurilor nervoase care astfel sînt protejate de acțiunea celulelor imune sensibilizate. Bornstein (1969) a dovedit acțiunea anticorpilor la om, urmărind efectele lor asupra influxului nervos în culturi *in vitro* cu ser de la bolnavii cu scleroză în plăci.

Asupra CI în SNC sînt puține cercetări, chiar dacă apar leziuni caracteristice lor ca în encefalomielita acută hemoragică. Este sigur că pătrund în SNC din plasmă, în bolile prin CI ca LED, PAN, cardita reumatismală. Efectele sînt în genere trecătoare, ca în boala serului, dar și grave, ca în PAN și LED. Tulburările de coree după cardita reumatismală la copii sînt sechele după leziunile prin CI din perioada acută reumatismală. Nu există încă dovezi că neuropatiile demielinizante majore se produc prin CI formate local sau pătrunse din circulație. Mecanismele intricate în bolile imune neuropatice au fost studiate mai ales în boala encefalitică experimentală, iar la om în scleroza diseminată, în PESS și în encefalomielita hemoragică acută, în toate cazurile un rol important revenind infecțiilor virale.

Encefalomielita acută diseminată apare la om după vaccinarea anti-rabică și a fost reprodusă experimental de către Waksman (1965) prin injecția de țesut nervos izo- și eterolog în adjuvant Freund în laba posterioară a animalelor. Leziunile apar după 6—8 zile, iar semnele de paralizie după alte 1—3 zile. Urmărind limfocitele marcate cu timidină tritiată se stabilește că, după 5—7 zile de la injecția în labă, se produce reacția hiperplazică în ganglionii poplitei regionali; 80 % din limfocitele mici își măresc volumul și sînt marcate cu timidină. Se produce transformarea bazofilă cu apariția de „imunoblaști”, care, prin diviziune, vor deveni noi limfocite mici, sensibilizate specific. Acestea trec în circulație și, depășind bariera hematoencefalică, pătrund în spațiile Virchow-Robin, dispersîndu-se perivascular. Aici se produce din nou o proliferare imună cu apariție de plasmocite, secreție de anticorpi și leziuni specifice cu focarele de demielinizare. S-a arătat că iradierea ganglionilor regionali scade incidența producerii bolii; același efect îl are eliminarea ganglionilor după injecție (Paterson, 1974). Problema care se ridică încă este explicarea mecanismului leziunilor după invazia celulelor sensibilizante în creier.

Avînd în vedere incidența mare a anticorpilor fixatori de complement s-a considerat că leziunile sînt produse prin acțiunea lor citotoxică. Lucrările lui Bornstein au pus în evidență efectul citotoxic al serului asupra culturilor de explante de țesut nervos și în special asupra celulelor nevrogiale.

Încercările de a reproduce boala cu ser care conține anticorpi fixatori de complement și citotoxici nu au dat rezultate. Boala însă a putut fi reprodusă prin transfer de limfocite sensibilizate, izolate din ganglionii animalelor care erau în plină activitate, imună, după injecția cu țesut nervos în adjuvant Freund.

Paterson (1974) a reușit să dovedească rolul limfocitelor și anticorpilor în producerea bolii. Concluziile sale sînt că anticorpul din circulație, transferat la normali pe cale sistemică, nu reproduce boala întrucît nu depășesc bariera hematoencefalică; dacă se transferă limfocitele sensibilizate se constată că leziunile și boala clinică nu apar decît după o perioadă de incubație, în care timp se produc anticorpi local, în SNC. Prin extrapolare la om, aceste date pot explica gamaglobulinele crescute numai în LCR din scleroza în plăci.

S-a dovedit că, după transfer de limfocite, apar leziuni și se reproduce boala numai dacă limfocitele proveneau de la animale al căror ser posedă efect citotoxic asupra culturilor de țesut nervos (Paterson, 1974). S-a dovedit apoi că anticorpul fixator de complement sînt diferiți de cei citotoxici. În culturi, serurile de anticorpi fixatori de complement nu au nici o acțiune toxică, pe cînd cele cu titru citotoxic mare sînt active chiar cînd nu conțin anticorpi fixatori de complement. Este remarcabil efectul demielinizant al serurilor recoltate după imunizarea animalelor cu antigen în adjuvant Freund, printr-un efect de umflare a celulelor gliale și de demielinizare a fibrelor, cu alterarea axonilor.

Pe baza unor cercetări anterioare, care demonstrează păstrarea funcțiilor de conductibilitate nervoasă a substanței albe *in vitro*, s-a dovedit alterarea acestei conductibilități sub acțiunea serurilor citotoxice (Bornstein și Crain, 1965). Expunerea de scurtă durată și apoi spălarea culturilor în mediu salin tamponat, înlătură efectul inhibitor asupra conductibilității nervoase, care aproape revine la normal.

Bornstein a obținut același efect demielinizant *in vitro*, folosind seruri de la animalele imunizate și de la bolnavi cu scleroză în plăci. În tabelul nr. 15 se observă efectul demielinizant în culturi produs de serul de la bolnavi cu scleroză în plăci. În formele active, rezultatele pozitive sînt predominante. Bornstein dovedește că leziunile se produc printr-o reacție antigen-anticorp, cu fixarea complementului în CI, ca în orice reacție imună reactivă capabilă să producă leziuni tisulare.

Neuropatiile demielinizante umane sînt expuse sintetic [pornind de la tabloul reprodus după Paterson (Berceanu, 1975), care cuprinde 3 forme la care trebuie adăugată forma descrisă mai tîrziu ca în PESS. Dealtfel, cercetările mai recente par să arate că majoritatea neuropatiilor au o etiologie virală (tabelul nr. 16).

Pătrunderea virusurilor în SNC se face pe cale vasculară, depășind bariera prin însăși procesul inflamator viral. În afară de virusul rabic, infecțiile neurotrope prin progresie pe cale neurală de la locul de pătrundere sînt rare. Calea circulatorie are ca punct de plecare infecțiile rino-respiratorii (rujeolă, rubeolă, herpes simplex) sau tractul gastrointestinal pentru enterovirusuri. Este necesar un grad de viremie crescut pentru a se depăși bariera hematoencefalică, după care virusul trece din capilare în creier, infectînd zonele irigate gliale sau din plexurile coroide în LCR. Barierea este însă suficient de puternică pentru ca infecțiile cerebrale virale să fie rare în raport cu cele sistemice din circulație (Holborow și Reeves, 1977). În creier, virusurile pot avea un efect direct neurotoxic, multiplicîndu-se în celule pe care le distrug, după care infectează altele cu efecte grave imediate locale, cu necroze și edem cerebral, în genere fără reacție infla-

Tabelul nr. 15

Efectele serului de scleroză în plăci asupra culturilor de țesut nervos *in vitro* (după M.B. Bornstein, Ann. N.Y. Acad. Sci., 1965, 122, 280)

Diagnostic clinic	Pozitiv	Negativ
Demielinizante:		
Scleroză multiplă: — activă	35	12
— activă (?)	12	18
— inactivă	1	37
Neuromielită optică	1	0
Neurită optică	1	3
Scleroză laterală amiotrofică	9	6
Encefalomielită postvaccinală	1	2
Nedemielinizante:		
Normal	2	30
Boli ale SNC — acute și cronice	1	26
Neoplasm al SNC	2	0
Etiologie necunoscută	0	35

Tabelul nr. 16

Secvența modificărilor biologice din hepatită după infecție virală (după Krugman, citat de Holborow și Reeves, 1976)

Luni după expunere	1	2	3	4	5	6	7	8
SGOT				+	+			
DNA-polimerază			+					
Antigen HBs	+	+	+	+				
Anticorpi anti-HBc			+	+	+	+	+	+
Anticorpi anti-HBs						+	+	+

matorie. Apar însă și infiltrații limfocitare, anticorpi și poate CI cu virus, care pătrund din circulație în creier. S-a dovedit că reacțiile imune joacă rol important în distrugerea celulelor nervoase infectate și în diseminarea virusului.

În modelul experimental de coriomeningită la șoarece s-a dovedit că infecția virală indusă direct intracerebral poate să rămână latentă la animalele nou-născute cu toleranță genetică pentru acel virus. O nouă inoculare la animalul adult rupe bariera hematoencefalică prin reactivitate imună, care în creier distruge celulele infectate și prin această reacție se produce boala acută prin leziuni cauzate de limfocitele sensibilizate.

La om, mecanismele pot să fie altele, diferite pentru formele acute și cronice. Reacția imună după stimularea prin infecția virală este sigur dovedită numai în encefalita acută postvaccinare virală antirabică și anti-

variolică, precum și după rujeolă, gripă și rubeolă. Este foarte discutabilă reactivitatea imună postvirală în formele cronice și subacute. În primele se produc leziuni acute de inflamație cu demielinizare redusă; în cele cronice și subacute, inflamația este redusă, pe când demielinizarea este leziunea constantă. Particulele virale nu s-au putut izola însă prin nici o metodă în niciuna din formele de neuropatii (Holborow și Reeds, 1977).

În *encefalopatia acută hemoragică* sau *leucoencefalopatia acută necrozantă hemoragică*, după unele prodrome în căile respiratorii, se instalează un sindrom neurologic fulminant, febră, prostrație și comă, paralizii și hemiplegii; în formele medulo-bulbare, paralizia respiratorie, asociată celorlalte simptome grave, determină moartea în mai puțin de o săptămână. Există foarte rare cazuri de supraviețuire.

Encefalomielita acută diseminată descrisă mai sus ca boală experimentală constituie la om un gen de experiment al naturii, apărind după vaccinarea antirabică sau antivariolică, dar și după infecții virale. Debutul este acut, ca de poliomielită, la 14—15 zile după vaccinarea antirabică și la 10—13 zile după cea antivariolică. În forma tipică postvirală, fenomenele cerebrale și medulo-bulbare se instalează brusc, chiar în cursul perioadei eruptive febrile. În formele postvaccinale s-au găsit anticorpi fixatori de complement, precum și limfocite sensibilizate, transformându-se blastice la antigenele encefalitogene concentrate din LCR.

Panencefalita sclerozantă cronică sau *subacută* este de asemenea un model de experiment al naturii în care s-a putut preciza deficitul imun de tip T față de virusul rujeolic (Adams, 1977; Burnet, 1971). Imunitatea celulară de tip T reacționează însă cu formare de anticorpi antivirali în concentrații mari. După Burnet, există o disociere între cele două sisteme, deficitul de T condiționând proliferarea virusului rujeolic, care prin limfocitele infectate ajunge în SNC, unde se găsește ca incluziuni nucleare gliale și de unde s-a putut cultiva. Infiltratele plasmocitare bogate determină secreția de anticorpi care trec și în LCR și pot fi detectați prin RFC.

Scleroza multiplă sau *scleroza în plăci* este forma tipică de neuropatie demielinizantă cu evoluție lungă în pusee și perioade de ameliorare. Leziunile nervoase se instalează treptat și ireversibil, manifestându-se într-o primă perioadă prin tulburări motorii și senzoriale ale nervilor cranieni.

La necropsie, leziunile inflamatorii din faza tardivă sînt reduse și constau din focare de limfocite și macrofage în jurul venelor. Există macrofage încărcate cu lipide în plăcile demielinizante din substanța albă. Se pot pune în evidență la marginea acestora IgG și IgM, precum și complement.

În LCR apar elemente legate de leziunile din substanța nervoasă: la 25 % din cazuri celule inflamatorii, ca limfocite, lipofage, plasmocite și neutrofile, care ca număr total sînt puține, cam $5/\text{mm}^3$ (Lumsden, 1972). La 25—50 % din cazuri, în genere coroborînd cu prezența celulelor, cresc concentrațiile de proteine, iar IgG crește și rămîne în platou chiar în perioada de remisiune.

Etopatogenia sclerozei în plăci a fost poate mult studiată, fiind considerată ca o boală de autoîntreținere prin mecanism autoimun. Se știe că antigenele mielinice sînt constituite din proteina bazică encefalotogenă extrasă din țesutul mielinic, care este considerată „encefalitogenă”

întrucît produce EAE prin administrarea sa la animale în antigen Freund (Levine și colab., 1970). Nu este însă o proteină omogenă, ci o substanță complexă, cu mai mulți factori encefalitogeni, care diferă între ei prin aranjarea secvențială a aminoacizilor. Imunogenitatea ar fi legată de secvența triptofan—glicină—arginină sau lizină, așa cum apare la cobai; poate să difere la alte specii și la om. S-a constatat că un compus al triptofanului cu bromura de nitrobenzil nu mai este encefalitogen, ci este protector. Proteina encefalitogenă produce EAE, declanșînd imunitatea celulară de tip T; apar anticorpi fixatori de complement și cu efect *in vitro* pe culturile de sistem nervos, blocînd conducerea nervoasă în sinapse. RFC se produce însă cu galactocerebrozidă și nu cu proteină (Fry și colab., 1974; McFerlin și colab., 1975). Pare sigur că anticorpul nu are rol în producerea bolii demielinizante întrucît nu reproduc boala prin transfer. Boala se poate însă transfera la animalul normal prin limfocite T de la animalul tratat cu proteină. Testele de imunitate celulară (MIF, transformarea blastice și IDR) sînt pozitive. Testele apar însă și la animalele tratate cu fracțiunea imunizantă, ceea ce dovedește că aceasta este diferită de cea encefalitogenă.

Au fost separate 5 fracțiuni mielinice, dintre care numai 2 (C și F) sînt encefalitogene. Există însă și alte fracțiuni antigenice mielinice de tipul proteinelor anodice, ca și unele fracțiuni lipidice care nu sînt encefalitogene însă intră în reacție cu anticorpul din serul animalelor cu EAE sau produc reacții imune fără leziuni de encefalită. Aceste fracțiuni neencefalitogene ar produce anticorpi fixatori de complement care ar avea rol protector pentru structurile mielinice, prezervîndu-le de acțiunea anticorpilor citotoxici sau a limfocitelor sensibilizate. Paterson (1965) susținea un mecanism de feed-back al anticorpilor protectori față de anticorpul citotoxic care altfel nu s-ar mai produce.

În scleroza în plăci, Bornstein a găsit anticorpi cu acțiune *in vitro* pe țesutul mielinic și glial, care dau acțiune toxică prin fixare cu complement pe țesuturi ca orice reacție antigen-anticorp. Alte cercetări infirmă însă prezența de anticorpi cu acțiune citotoxică în scleroza în plăci, ca și cea a anticorpilor cu acțiune specifică față de proteina encefalitogenă prin reacția de hemaglutinare pasivă sau test RIA (Holborow și Reeves, 1977).

Cercetările asupra imunității de tip celular, foarte bine dovedită în EAE experimentală, nu sînt concludente în scleroza în plăci. Sînt foarte discutate rezultatele lui Sheremata și colab. (1974) asupra transformării blastice a limfocitelor față de un antigen concentrat prin centrifugarea LCR; de asemenea, testul MIF a fost găsit pozitiv cu fracțiuni de proteină encefalitogenă de către Field și colab. (1972) și Alvore și colab. (1974). Discrepanțele se explică prin complexitatea antigenelor în fracțiunile proteinice sau neproteinice, care pot fi encefalitogene sau imunogene, cu acțiune de sensibilizare imediată sau tardivă. Nu se știe apoi care este concentrația tolerogenă și cea imunogenă a acestor antigene față de care toleranța imunologică este slabă. Se explică cum traumatizații cranieni, cu descărcare de antigene mielinice în circulație, fac foarte rar scleroză în plăci sau alte afecțiuni demielinizante. Se citează astfel faptul că, pe 3 500 traumatizați de război, din care 45 % au făcut orize de epilepsie, niciunul nu a făcut

scleroză în plăci (Helborn, 1960). Este posibil ca, pe lângă factorii imunogeni de proteină, să existe și alți factori care ar fragmenta proteina encefalitogenă inactivând-o; această inactivare ar fi posibilă și prin CI.

Etiopatologia virală rămîne încă o ipoteză de cercetare. Se presupune la copil o infecție cu un virus atenuat („slow virus”), care produce leziuni lente prin instalarea mecanismelor imune față de celulele gliale infectate. Nu s-au găsit însă incluzii virale (formațiunile filamentoase considerate ca virus par să fie structuri de cromatină alterată). S-au găsit însă anticorpi antirujeolă în ser în concentrații mai mari ca la normali. De asemenea, în LCR anticorpii sînt în concentrații mult mai mari ca în ser la bolnavi, ceea ce ar dovedi sinteza lor în SNC (Narobi și colab., 1974).

La alți bolnavi însă s-au găsit anticorpi pentru alte virusuri, ca herpes simplex sau zona zoster, rubeolă, oreion. La cei cu anticorpi crescuți față de virusul rujeolic există o scădere a reacției limfocitelor față de antigenele acestor virusuri, demonstrînd o disociere între imunitatea umorală și celulară, ca cea din panencefalită. În genere, cercetările prin MIF și alte teste au arătat sensibilitatea redusă a limfocitelor T față de diverse virusuri (Zabriskie și colab., 1973). În plus, s-au găsit unele particule virale în creier, în splină și în serul bolnavilor, cu dimensiuni de 25—50 nm, între virusul rujeolic și cel polio. Se presupune că acest virus rămîne în stare latentă și produce anticorpi în perioada de boală. Apare ca un agent asociat care ar putea da boala prin reacție imună la persoanele sensibile (Henle și colab., 1968, 1975).

Determinanta genetică s-a cercetat și în această boală cu caracter imun, dar în care factorul etiologic și tipul dereglării imune nu sînt sigur demonstrate. Pe 1 000 de cazuri s-a găsit o predominanță mai mare de antigene HLA—A3 și HLA—B7, însă fără semnificație statistică în raport cu martorii sănătoși. Semnificația apare însă pentru antigene HLA—DRw2 care se găsesc la 70% la bolnavi față de 16% la normali (Bertrams și Kuweit, 1974). Avînd în vedere că EAE se produce la animale cu un anumit locus genetic, este posibil ca și scleroza în plăci să aibă o determinantă genetică legată de MHC. Frecvența mai mare în anumite familii și anumite zone geografice s-ar explica prin frecvența mai mare a anumitor antigene MHC. La rude, riscul pentru scleroza în plăci ar fi de 12—20 de ori mai mare decît la restul populației.

IX

Boli endocrine autoimune^{*)}

În paralel cu studiul funcțiilor endocrine și al biochimiei secrețiilor hormonale, producții de urgență ai glandelor, secrețiile și constituenții tisulari au alcătuit obiectul unor cercetări de imunologie însă de la începutul acestui secol. Aceste studii au generat conceptul bolilor endocrine autoimune și cu coeficient autoalergic, și de asemenea, un nou domeniu interdisciplinar, imunoendocrinologia (Simionescu și Berceanu, 1975).

Mecanisme ale apariției proceselor autoalergice glandulare. În reactivitatea autoimunitară glandulară sunt implicate patru categorii principale de componente și produse, dotate cu potențial antigenic : (1) componentele care intră în structura tisulară a glandei ; (2) componentele rezultate din sinteza în interiorul glandei și anume hormonii ; (3) produsele de urgență ale gonadelor : ovulul și spermatozoidul și (4) formațiuni specializate ale membranelor celulare — receptori.

Pentru explicarea proceselor autoalergice glandulare intră în discuție, alături de autoantigenele glandulare, mecanisme ale reactivității imune umorale și celulare (fig. 35), precum și aspecte genetice.

Toleranța imunologică pentru secrețiile glandulare și pentru constituenții tisulari ai glandelor endocrine este stabilită în timpul vieții embrionare, aproximativ între săptămânile 6 și 8 ale vieții intrauterine. Nu este încă precizat dacă unii hormoni polipeptidici sintetizați de țesutul glandular embrionar sunt structural identici cu cei ai adultului. De exemplu, gonadotrofinile hipofizare, detectabile în circulația copilului prepuber la concentrații numai de câteva ori mai mici față de adult, nu dezvoltă totuși nici un semn de sexualizare caracteristic pubertății. Pe de altă parte, unele țesuturi tumorale, deși sintetizează cantități mari de hormoni, dau un procent de molecule biologice active foarte mic, așa cum este cazul în sinteza ectopică de ACTH de către celulele cancerului bronhogen.

Ovulul și spermatozoidul apar tardiv, în viața postnatală (aproape de pubertate), astfel că toleranța imunologică nu se poate instala în mod obișnuit. Organismul este de aceea obligat să-și asigure bariere speciale pentru a evita contactul componentelor lor cu circulația generală („antigene sechestrare”).

Pentru mecanismul de declanșare a proceselor autoalergice au fost emise trei ipoteze mai importante : (1) desechestrarea întâmplătoare a unor produse glandulare ; (2) reacții încrucișate întâmplătoare între componente autologe și eterologe ; (3) mutații somatice întâmplătoare cu apariția clonelor interzise (netolerante, reactive).

^{*)} În colaborare cu dr. Ligia Simionescu.

În ceea ce privește glandele endocrine, sînt incriminate două mecanisme mai importante : (a) ruperea toleranței față de constituenții proprii (componente tisulare, produse de secreție și receptori) ; (b) reacția imună față de componente pentru care organismul nu a putut asigura o stare de toleranță întrucît erau menținute prin bariere în afara circulației generale, de exemplu ovulul și spermatozoidul.

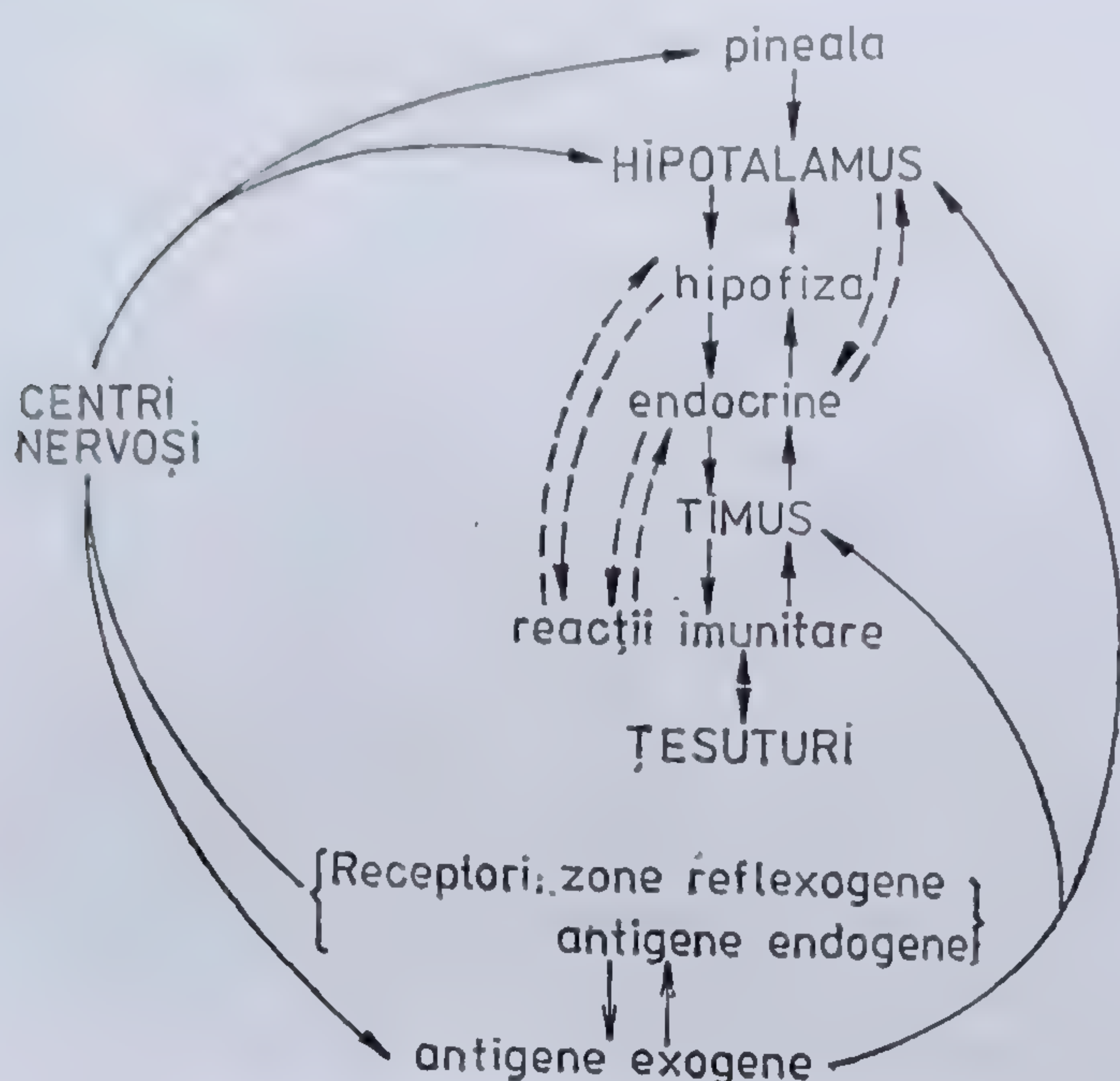


Fig. 35. — Interacțiuni ale sistemelor de reglare: nervos, endocrin și imunitar.

Funcția endocrină și procesele autoalergice. Analiza declanșării autoalergiei endocrine în corelație cu dinamica funcțională a glandelor relevă numeroase situații favorabile trecerii de la fiziologic la patologic. Astfel :

a) În circulația generală sînt prezente atît produse de secreție, cît și precursori și metaboliți ai acestora în concentrații care creează sau întretin condiția de toleranță joasă (v. cap. III, E), de exemplu tiroglobulina. Starea de toleranță poate fi ruptă prin secreție intensă de tiroglobulină, ca rezultat al stimulării prin o serie de factori endo- și exogeni.

b) Starea de toleranță pentru hormoni se instalează în timpul vieții embrionare și este o *toleranță parțială*, adresată moleculei sintetizată în cursul vieții embrionare, care nu este în mod obligator identică cu cea sintetizată de glanda adultă (de exemplu, hipofiza fetală în cultură sintetizează dominant prolactină și nu hormon de creștere ca hipofiza adultă).

c) Factorul umoral (autoanticorpul) deține roluri multiple : limitează sinteza de IgG anticorpi de către celulele B, poate favoriza citotoxicitatea, inhibă (cazul anticorpilor anticorticosuprarenali), nu influențează (cazul anticorpilor antispermatozoid) sau stimulează (cazul anticorpilor anti-receptor tiroidian) țesuturile țintă, iar CI au rol de inițiere și de întreținere a leziunilor glandulare.

d) Factorul celular, ca celulele T, poate suprima activitatea celulelor B, pe lângă activitate de cooperare.

Incidența mare la femei a bolilor endocrine autoimune, creșterea incidenței tiroiditelor în perioadele cu epidemie de gripă sau a orhitelor în cadrul epidemiilor cu virus urlian, frecvența mare a cazurilor de autoaler-

gie a unei glande în grupele de vîrstă cu solicitare maximă a unei glande, procesele autoalergice poliglandulare, frecvența familială a autoanticorpilor glandulari pledează însă pentru contribuția unor coincidențe a factorilor favorizanți ai declanșării unui proces autoimun endocrin. De exemplu, protecția față de autoanticorpi realizată de membrana bazală a celulelor poate fi anulată ca urmare a unor procese destructive la acest nivel. Examinînd solicitările mediului intern și extern se observă că glandele endocrine sînt supuse unei mari variabilități în ceea ce privește intensitatea funcției de sinteză și de secreție în raport cu parametrul timp (tabelul nr. 17).

Tabelul nr. 17

Inventarul solicitărilor fiziologice exercitate asupra glandelor endocrine

Glanda	Solicitări uzuale din mediul	
	intern	înconjurător
Tiroida	menarcha ; ciclurile menstruale ; sarcina ; travaliul ; climacterium-ul	frigul ; efortul ; emoțiile
Corticosuprarenala	sarcina ; travaliul	stresul fizic și emoțional ; supraalimentația ; efortul
Pancreasul	hiperglicemia ; hipercatecolemia	supraalimentația
Ovarul	ciclul menstrual ; sarcina	—
Hipofiza	ciclul menstrual ; sarcina ; travaliul ; creșterea somatică	efortul ; alimentația ; ritmul somn — veghe
Testiculul	?	?
Paratiroidele	creșterea somatică	alimentația (electroliti)

Luînd *exemplul tiroidei*, pare plauzibilă următoarea secvență de evenimente. În mod *fiziologic*, în faza embrionară se instalează toleranțe, iar clonele tiroglobulino-reactive sînt eliminate (interzise). În perioada postnatală, pînă la vîrste înaintate, toleranța este menținută prin prezența unor doze mici de hormon în circulație și, ocazional, a autoanticorpilor cu titru mic și afinitate redusă (energie de legare mică). Virajul către *patologic* poate avea două surse mai importante : solicitările fiziologice (endogene și exogene) și solicitările patologice prin infecții virale sau bacteriene. Ambele situații pot avea însă două consecințe : dezorganizarea membranei bazale (rezultînd anularea efectului protector al acesteia față de autoanticorpii prezenți în circulația generală în concentrație redusă) și eliberarea în circulația generală a unor populații moleculare de tiroglobulină insuficient diferențiată. Asemenea molecule de tiroglobulină, diferite de matricea inițială (care corespunde stării de toleranță), pot fi rezultatul apariției unor molecule diferite, de exemplu, sub formă polimerizată. Această eventualitate duce la ruperea toleranței, iar agregatele de tiroglobulină stimulează funcția fagocitară a macrofagelor.

În concluzie, ca și în cazul bolilor autoimune ale altor organe și țesuturi, în bolile autoimune endocrine conceptul dominant este cel al „recunoașterii selfului” și diferențierea lui de ceea ce este străin, cu ajutorul unor mecanisme fine de discriminare.

Toate bolile endocrine autoimune au putut fi reproduse experimental, cu diferența că aspectul histologic este similar, dar nu identic, iar fenomenul de autoperpetuare nu poate fi reprodus.

Bolile endocrine autoimune (Adams, 1977) sînt definite ca boli cronice caracterizate prin: (a) specificitatea de organ; (b) prezența autoanticorpilor circulanți și eventual a CI; (c) infiltrații limfoplasmocitare în țesutul glandular; (d) coexistența procesului autoimunitar cu întreaga gamă funcțională (hiper-, eu-, hipo-, sfîrșind însă adesea prin insuficiență); (e) tendința marcată la asociere cu alte boli autoimune, endocrine și neendocrine, care dau un tablou clinic de sindrom de poliautoagresiune.

A. Tiroidite autoimune

Începînd cu anul 1956, studiul fiziopatologic al tiroiditelor intră într-o etapă nouă, etapa imunologică. Debutul noii etape este marcat de lucrările publicate de Witebsky și Rose și de Roitt și Doniach. Problema de fond este diferită față de etapa precedentă caracterizată, cu excepția lucrărilor lui Gh. Marinescu și A. Papazolu, prin încercări de obținere a serurilor antitiroidiene specifice.

Bolile endocrine autoimune sînt considerate cele mai tipice dintre tulburările autoimune și, în afară de om, apar spontan la mai multe specii de animale. Pe lângă bolile tiroidiene autoimune tipice, ca boala Hashimoto, boala Basedow și mixedemul primar al adultului, hipotiroidia, status-ul postiradiere radioizotopică, neoplasmul sînt susceptibile să dobîndească un coeficient autoimun.

Autoanticorpii tiroidieni sînt în majoritatea cazurilor de tip IgG, dar au fost semnalate și tipurile IgA și IgM.

Mecanisme etiopatogenice în tiroidita autoimună. Tiroidita Hashimoto sau tiroidita limfocitară cronică a fost descrisă clinic și histologic de Hashimoto, în 1912, ca gușă cu aspect histologic special, care apare la femei de peste 40 ani, fără alterări importante ale stării generale. Este caracterizată clinic prin oscilații funcționale cu tendință la hipotiroidie, iar histologic prin infiltrații limfoplasmocitare difuze, cu apariția foliculilor germinativi, cu hiperplazie variabilă a colagenului interstițial și prin modificări degenerative oxifile ale epitelului. Autoanticorpii antitiroglobulinici cu titruri foarte ridicate sînt prezenți în peste 80% din cazuri. În mixedemul primar al adultului, autoanticorpii tiroglobulinici sînt prezenți în peste 20% din cazuri.

Dintre ipotezele etiopatogenice, cinci sînt mai importante:

1) *Ipoteza antigenului „alterat”* a fost respinsă pe considerentul că autoanticorpii reacționează invariabil cu antigenul persoanelor normale. Totuși, un anticorp poate reacționa cu două tiroglobuline care prezintă diferențe structurale minore, de aceea studiul unor parametri, ca titrul și afinitatea, ar putea aduce unele clarificări. Experimental, de exemplu, s-a obținut tiroidită cu tiroglobulină omologă, izologă sau autologă fără

afectare numai după ce s-a făcut o primă inoculare cu tiroglobulină eterologă, care dă reacție încrucișată cu tiroglobulina speciei inoculate.

2) *Ipoteza antigenului „sechestrat”* a fost exclusă ca urmare a observațiilor obținute la pacienții iradiați cu ^{131}I pentru tirotoxicoză. La acești pacienți, titrul autoanticorpilor tiroglobulinici crește numai dacă determinările preiradiere arată prezența lor. Mai mult, s-a observat că tiroglobulina în concentrații de ordinul a câteva zeci de nanograme per ml este prezentă în serul tuturor persoanelor normotiroidiene (Roitt și Doniach, 1960; Simionescu și colab., 1978). Nu există însă studii care să arate în ce limite variază concentrația tiroglobulinei circulante în condiții fiziologice (de exemplu: sarcina) și asociat cu unele situații patologice favorizante (de exemplu: viroze, infecții etc.). Creșterea postiradiere a titrului autoanticorpilor tiroglobulinici poate să nu fie datorată eliberării tranzitorii a tiroglobulinei, ci creșterii sintezei și eliberării TSH, ca urmare a hipotiroidizării pacienților, deoarece s-a observat că administrarea exogenă a TSH la bolnavi cu tiroidită autoimună duce la creșterea titrului autoanticorpilor.

3) *Ipoteza infecțioasă*. Contribuția virozelor la apariția bolii tiroidiene imune este respinsă pe baza observațiilor obținute prin determinări ale autoanticorpilor în cursul epidemiilor de tiroidită virală (Adams, 1977). Numai în cazurile care aveau tiroidită imună, pre-existentă a crescut titrul autoanticorpilor tiroidieni. Pare să se impună ipoteza inițierii clonelor interzise în cursul infecțiilor bacteriene (Adams, 1969).

4) *Ipoteza genetică* pornește de la observația că majoritatea persoanelor nu pot dezvolta un răspuns imunologic la antigenele tiroidei proprii, eredit de intens ar fi stimulat antigenic. Anomalia, caracterizată prin capacitatea de a răspunde la antigenele tiroidiene proprii, ar fi ereditară. Defectul fundamental al bolii tiroidiene autoimune ar consta în apariția genetic-determinantă a clonelor interzise, reactive cu antigenele tiroidei, deci un defect moștenit al reglării toleranței imunitare.

Pentru validarea acestei ipoteze ar fi necesar să se știe dacă într-adevăr autoanticorpii tiroidieni apar atât de sporadic în populația normotiroidiană sau aceștia nu sint detectabili cu metodele actuale. De exemplu, 6–8% din populația normotiroidiană (donatori de sânge) prezintă autoanticorpi tiroglobulinici detectabili prin reacția de hemaglutinare pasivă, ceea ce sugerează că la apariția bolii tiroidiene autoimunitare ar contribui unele aspecte cantitative.

5) *Ipoteza clonelor inactive* pleacă de la observația că procesul autoimun nu este prezent la naștere și apariția tardivă a bolii autoimune poate fi atribuită clonelor preinterzise, ca urmare a unor mutații somatice. Dacă este așa, atunci apariția bolii autoimune nu mai este datorată ruperii toleranței pentru că nu există mecanisme ale menținerii toleranței în viața postnatală. Posibil că toate clonele imunologice, cu excepția celor care reacționează cu antigenele de histocompatibilitate, rămân inactive până la stimularea specifică cu un anumit antigen. Activitatea prin stimularea cu antigen implică și clonele interzise ale bolii autoimune.

Mecanisme etiopatogenice în tirotoxicoză. În cadrul bolilor endocrine autoimune, boala Basedow (tirotoxicoza) ocupă un loc special deoarece autoanticorpul nu are efecte distructive, ci stimulative.

Activitatea LATS (stimulator de durată al tiroidei) a fost observată în serul unor bolnavi cu tirotoxicoză și se deosebește de activitatea stimula-

toare a hormonului tiotrop hipofizar prin parametrul timp determinat cu ajutorul metodei de captare-eliberare tiroidiană de ^{131}I la animalul pregătit prin blocarea hipofizei cu hormoni tiroidieni.

Efectul de eliberare a ^{131}I din tiroidă se observă la 3 ore după administrarea serurilor cu concentrație mare de TSH și la 16—17 ore după injectarea serurilor care conțin LATS (Adams, 1977). LATS este prezent în fracțiunea Ig serice. Scindarea Ig în lanțuri ușoare și grele a dus la pierderea activității, redobândită după recombinația lor, demonstrându-se astfel că activitatea de stimulare aparține Ig, deci nu este vorba de o substanță asociată.

Natura imunoglobulinică, activitatea de stimulare a tiroidei și reducerea activității LATS după incubarea cu țesut tiroidian sînt principalele argumente că *LATS este un autoanticorp*. Reducerea activității Ig LATS după incubarea cu țesut tiroidian, pe de o parte, și dispariția activității după fragmentarea moleculei în lanțuri ușoare și grele, pe de altă parte, arată că legarea la „receptorul-antigen” tiroidian este o funcție a paratopilor (porțiunile Ig care se combină cu antigenul).

LATS nu este totdeauna neutralizat prin contact cu țesut tiroidian, datorită unei alte Ig, numită *LATS-protector*, care competiționează cu LATS pentru determinanții antigenici tiroidieni. LATS-protector este considerat un *anticorp blocant* care apare numai la pacienții cu tirotxicoză cu o incidență de peste 90%; în 30% din cazuri apare împreună cu LATS. Există o bună corelație ($r = 0,68$) între activitatea LATS și radioiodo-captarea (RIC) tiroidiană la pacienții cu tirotxicoză.

Fenomenul de LATS-protecție este specific de specie. LATS are acțiune de stimulare asupra tiroidei de șoarece, dar acțiunea sa este anulată prin pretratare cu tiroidă umană și se redobindește în prezența unui ser care conține LATS-protector. Acțiunea protectoare nu se manifestă însă decât în prezența omogenatului de tiroidă umană, LATS-protector neavînd nici o acțiune prin el însuși asupra tiroidei de șoarece.

Creșterea RIC la voluntari eutiroidieni perfuzați cu ser uman LATS-protector pozitiv este argumentul direct că LATS-protector este un autoanticorp (Adams, 1977). Totuși, acțiunea de stimulare funcțională a celulei tiroidiene după modelul stimulării prin TSH implică legarea la receptorul TSH cu ajutorul unei structuri prezentă probabil în paratopii Ig-LATS-protector și declanșarea unei secvențe de evenimente în care sînt implicate enzime care catalizează conversia adenosin-trifosfatului (ATP) la adenosin-monofosfat ciclic (cAMP). Structura LATS-protector care declanșează astfel de evenimente intracelulare ar trebui să fie similară cu a TSH. Noțiunea de autoanticorp implică fenomenul legării la un autoantigen care accentua, nu stimulare, așa cum s-a observat cu alți autoanticorpi anti-receptor insulinici (Flier și colab., 1978; Kahn, 1979) sau gonadotrofinici (Charreau și colab., 1979). De aceea pare mai plauzibil că Ig LATS-pro- bioactive a TSH poate apărea în cursul proceselor autoimune tiroidiene (tabelul nr. 18), așa cum s-a observat la imunizarea ovinelor și ecvinelor cu HCG (Cole și colab., 1975).

Din testarea activității de legare a LATS la receptorul TSH într-un sistem RRA pentru TSH (Manley și colab., 1974; Mehdi și Nussey, 1975)

rezultă că LATS se adresează aceleiași structuri a receptorului ca și TSH, așa cum arată curbele de inhibiție a legării TSH la receptorul partener. Dacă dislocuirea TSH prin Ig-LATS are loc datorită unei afinități superioare a LATS pentru structura receptorului antigen (caz în care Ig-LATS este un autoanticorp antireceptor TSH), atunci prin ce mecanism se declanșează stimularea activității celulei tiroidiene? De aceea o structură procorp TSH pare mai adecvată pentru explicarea acțiunii stimulatorie, rămânând să se atribuie unei IgG calitatea de anticorp care se leagă la receptorul TSH dar cu efect inhibitor sau inactivă pentru sinteza hormonală.

Dacă sinteza procorpilor în cursul ripostei umorale la un antigen este reală, atunci conceptul diversității afinității și specificității anticorpilor se extinde la un nou parametru; acesta ar cuprinde gama unor structuri care au la o extremă structura antigenului și la cealaltă extremă o structură perfect complementară. Descoperirea zonelor hipervariabile ale paratopilor Ig sugerează că organismul și-a asigurat asemenea capabilități de sinteză, dar sensul lor fiziologic rămâne să fie precizat, ținând seama că Ig-LATS este uneori prezentă și în serul persoanelor normale.

Descoperirea *in vivo* a Ig-LATS și a Ig-LATS-protector și competiția ambelor *in vitro* în reacția cu receptorul TSH din tiroida umană justifică modificarea terminologiei. Astfel, denumirea de LATS-pentru Ig cu activitate stimulatorie prin metoda biologică la șoarece este înlocuită cu termenul MTS (*mouse thyroid stimulator*), iar LATS-protector este înlocuit cu HTS (*human thyroid stimulator*). Aceste denumiri distincte

Tabelul nr. 18

Imunitatea umorală în tirotoxicoză. Ipoteze asupra polimorfismului funcțional și structural al Ig

Antigen	Ig	Specificitate
Tg1 (produs de secrețiile al celulei tiroidiene)	autoanticorp autoprocop?	specificitate de organ ?
Receptor-TSH (formațiune la suprafața membranei celulei tiroidiene)	autoanticorp tip LATS (HTS)	fără specificitate de specie; specificitate de organ?
	autoanticorp tip inhibitor (HTI) autoprocop tip LATS-p	? specificitate de specie

nu exclud posibilitatea ca una și aceeași moleculă de Ig să dețină ambele activități. Întrucât în reacția *in vitro* cu receptorul TSH al tiroidei umane pot participa și MTS și HTS s-a propus pentru Ig care dislocă TSH de la receptor în RRA (fig. 36) termenul de anticorp tirostimulator al receptorului uman prescurtat (HR)-TSAC. (Adams, 1977). Întrucât calitatea de anticorp este discutată, acest ultim termen rămâne încă provizoriu.

Mecanismele implicate în apariția leziunilor imune tiroidiene se referă la tiroidita cronică și la tirotoxicoză. Ele sînt multiple:

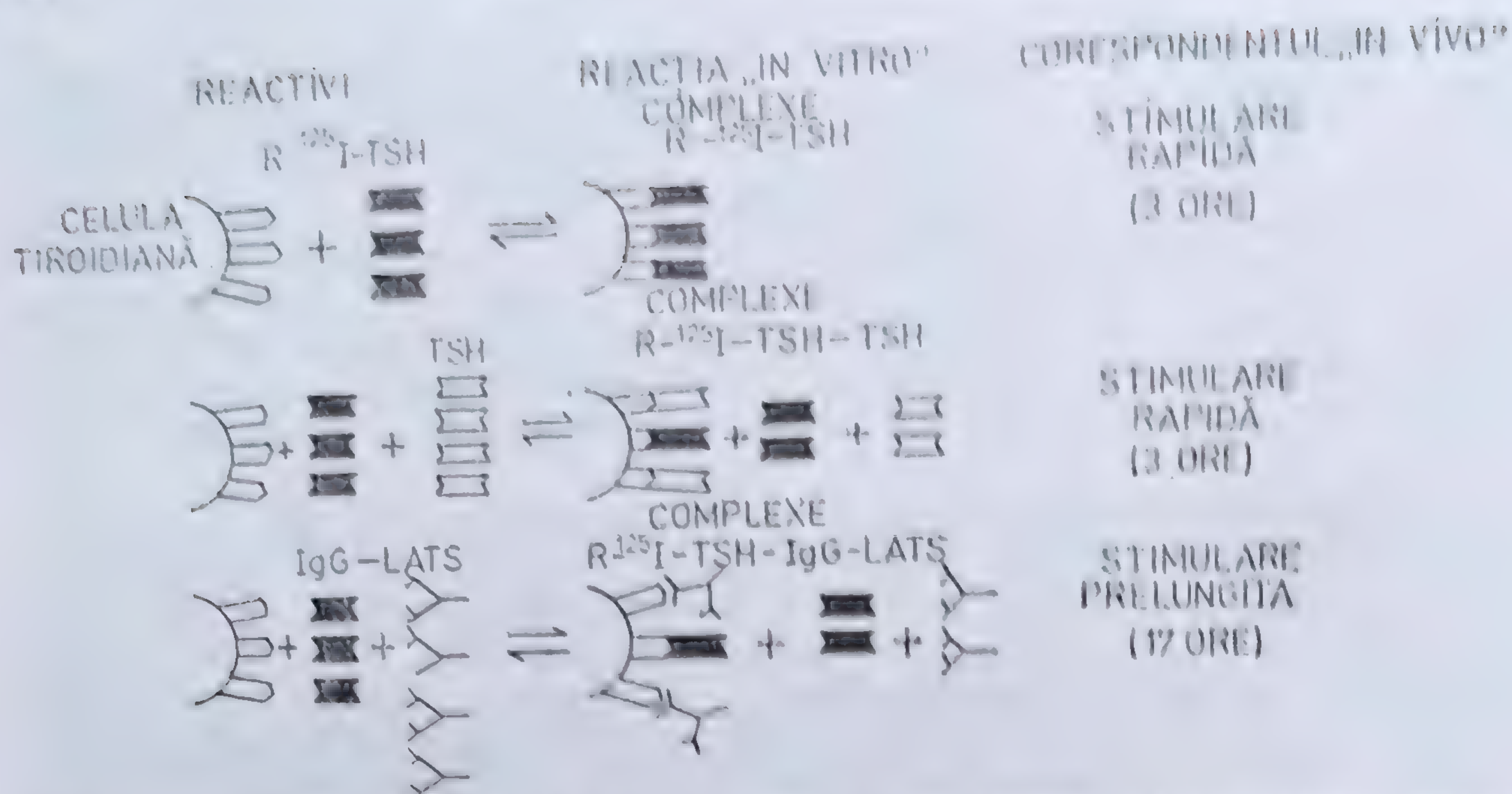


Fig. 36. — Competiția IgG — LATS pentru situsurile receptoare ale TSH în sistem Radio-receptoranaliză (RRA) pentru TSH; Ipoteză asupra corespondențului *in vivo*. R = receptor.

a) *Rolul autoanticorpilor tiroglobulinici* în etiologia și patogenia tiroiditei Hashimoto, a mixedemului și a bolii Basedow nu a putut fi demonstrat. Hipotiroidia, adesea întâlnită la subiecți cu tiroidită limfocitară cronică, este compensată mult timp ca urmare a creșterii TSH și măririi de volum a tiroidei. La persoanele eutiroidiene care au anticorpi circulanți antitiroglobulinici, concentrația TSH este în limite normale.

b) *Autoanticorpii antimicrosomal* sînt anticorpi fixatori de complement și reacționează cu fracțiuni microsomale ale tiroidei (Roitt și Doniach, 1960) (membrane celulare, receptori ai suprafețelor celulare). Localizarea la suprafața celulelor epiteliale tiroidiene a antigenelor care reacționează cu acești autoanticorpi a fost probată prin imunfluorescență (Holborow, 1972). Spre deosebire de autoanticorpii tiroglobulinici, prezența autoanticorpilor microsomal corelează cu semnele histologice de tiroidită și cu creșterea concentrației serice a TSH. Rezultă că celula tiroidiană are receptori atât pentru Ig cu rol stimulator al funcției, cît și pentru Ig anticorp fixator de complement cu rol citolitic.

Celula tiroidiană care fixează la suprafață Ig-autoanticorp poate deveni o țintă pentru limfocitele ucigăse (killer).

c) *Complexele antigen-anticorp*. Patogenia complicațiilor oculare în cursul bolii Basedow este încă în stadiu de ipoteză. Modificările țesuturilor orbitale, numite cu un termen general exoftalmie, reprezintă unul din semnele patognomonice ale tirotxicozei, dar pot apărea și în absența HTS (LATS-protector) sau a fenomenelor de tiroidită. Sînt observate uneori și la normotiroidieni.

Exoftalmiile observate în tirotxicoză au fost clasificate în patru categorii (Adams, 1977):

1) *retracția pleoapelor superioare* dă aspectul de privire fixă datorat probabil hiperactivității SNV, mediată de hormoni tiroidieni, deoarece exoftalmia se reduce de obicei odată cu normalizarea concentrației serice a hormonilor;

2) *inflamația conjunctivei* dă senzația de corp străin în ochi, vasele sînt dilatate și apare edem conjunctival (chemosis); cauzele nu sînt cunoscute dar edemul cedează la steroizi CSR în doze mici;

3) *proptoză* este caracterizată prin acumularea țesutului gras periglobular, în special înapoia globilor oculari; ținînd seama că adipocitele au receptori pentru TSH, s-a presupus că o mutantă somatică a HTS (LATS-protector) ar fi incriminată în apariția depozitelor de țesut grăos; se presupune că edemul pretibial sau dermatopatia tirotoxică este datorat aceluiași clone interzise ca și cele care determină acumularea retroorbitală a țesutului gras;

4) *miopia mușchilor extraoculari* duce la strabismul oftalmoplegic. S-a sugerat că apariția leziunilor musculare este mediată de complexe tiroglobulină — antitiroglobulină, care deci ar trebui să fie prezente și în serul pacienților cu oftalmoplegie.

d) *Factorul umoral și bariera placentară*. S-a observat că nou-născuții mamelor cu tirotxicoză prezintă uneori fenomene de tirotxicoză tranzitorie, care dispare în cîteva săptămîni dacă fătul supraviețuiește. Activitate MTS (LATS) și HTS (LATS-protector) a fost detectată în serul nou-născuților din mame al căror ser prezenta aceste activități. Tirotxicoza nou-născutului se datorează transferului transplacentar al IgG matern. Întrucît nu au fost observate leziuni tiroidiene la nou-născut, s-a presupus că leziunea tisulară necesită prezența celulelor descendente din clonele interzise.

e) *Factorul celular*. Inițial a fost observată creșterea raportului limfocitar T/B în boala Hashimoto și în boala Basedow; observația nu a putut fi însă reprodusă prin folosirea de diferite metode de separare a limfocitelor.

Pornind de la ipoteza lui Burnet că boala autoimună este determinată de apariția clonelor interzise de imunocite, în cazul bolilor autoimune ale tiroidei a fost postulată existența a patru tipuri de astfel de clone: (1) stimulatoare ale tiroidei, care produc HTS (LATS-protector) și MTS (LATS); (2) agresoare ale tiroidei, care produc autoanticorpi antimicrosomalii tiroidieni fixatori de complement; (3) exoftalmogene — probabil mutante somatice ale TSAb (IgG care reacționează cu receptorul TSH); (4) nepatogene, ca cele care determină sinteza autoanticorpilor tiroglobulinici.

Se apreciază că, dacă clonele antitiroglobulinei ar avea specificități similare cu celelalte trei tipuri de clone interzise, s-ar putea postula eventualitatea unei gene V comună pentru toate clonele reactive în bolile autoimunitare ale tiroidei.

f) *Factorul genetic*. Prezența HTS (LATS-protector) și în absența MTS (LATS), dar niciodată invers, a generat ideea că MTS reprezintă o mutantă a HTS. Ambii reacționează cu receptorul TSH, dar numai HTS stimulează celula tiroidiană umană, sugerînd că paratopii sînt similari, dar complementaritatea MTS pentru receptor nu este suficientă pentru a declanșa cascada de evenimente care au ca final stimularea secreției hormonilor tiroidieni. Se presupune că diferența între HTS și MTS ar putea fi rezultatul unei mutații somatice punctiforme în una din genele V.

g) *Evoluția tirotxicozei*. La întreruperea terapiei cu antitiroidiene de sinteză aproximativ 50% din bolnavi au o perioadă variabilă de remi-

simne, timp în care probabil că HTS (LATS-protector) scade la un nivel subpatogen, dar cel mai deseori fenomenele clinice reapar; sînt citate și cazuri cu evoluție spontană spre insuficiență. Se presupune că clona interzisă HTS, rămasă latentă în perioadele de remisie poate fi stimulată prin intervenții agresive minore; invazii virale subclinice, urmînd stimularea antigenică cu receptor TSH al țesutului lezât și astfel pot apărea reșutele.

După Adams (1977), explicația remisiunilor și reșutelor constă în absența sau prezența clonelor agresive pe lângă clonole receptorului TSH:

Clonă HTS latentă + clonă agresivă → reșute

Clonă HTS latentă — clonă agresivă → remisiune

h) *Asociația tiropatiei autoimunitare cu alte boli autoimune.* Sînt semnalate două tipuri principale de asociații: boală tiroidiană autoalergică cu boală autoimună a altei glande sau organ și asociații ale bolii autoimune cu autoanticorpi pentru alte organe și țesuturi (tabelul nr. 19).

Asociația cea mai frecventă a autoalergiei tiroidiene este cu autoanticorpi antifactor intrinsec. Explicația se bazează pe unele asemănări embriologice și funcționale, și anume: tiroida derivă din tractul intestinal superior, iar celulele mucoasei gastrice au capacitatea de a concentra iodul.

Tabelul nr. 19

Anticorpii țesuturilor glandulare

Glanda	Antigenul	Metoda		Efectul autoanticorpiilor
		TIF	RFC	
Tiroidă	tiroglobulina fr. microsomală receptor-TSH?	+	—	—
		+	+	distructiv
		—	—	stimulator (IgG procorp?)
Mucoasa gastrică	factorul intrinsec	+	+	?
CSR	fr. microsomală	+	+	?
Pancreas (beta-celule)	fr. subcelulare insulina	RIA*		stimularea celulelor beta
Testicul (celule Leydig)	?	RIA		?
Ovar (celule granuloase)	?	+	+	?
Hipofiza anterioară	?	+	+	?
		+	?	?

* RIA = radioimunoanaliză

? = nu se cunoaște

Tiroidita autoimună experimentală (TEA) a fost indusă la maimuțe și la o serie de specii de subprimare: șoarece, șobolan, cobai, iepure, cîine și găini (Doniach și Roitt, 1975). Aspectele histologice (infiltrații limfoplasmatice) și serologice (anticorpi tiroglobulinici și antimicrosomali) sînt similare tiroiditei Hashimoto, dar nu s-a obținut caracterul autoperpetuare al bolii. Rezultă că modelele experimentale folosite au realizat tei stări. Deseori se obțin autoanticorpi tiroglobulinici fără leziuni ale tiroi-

TEA a fost realizată prima oară la iepure prin inocularea tiroglobulinei omologe inclusă în adjuvant Freund complet (AFC). Imposibilitatea ruperii toleranței prin inocularea numai de tiroglobulină (intactă, autologă, izologă și omologă), în absența AFC, a generat o serie de alte modele, experimentale în care tiroglobulina a fost administrată împreună cu LDS (Esquinal, 1976), sub formă de CI (Habicht și colab., 1975).

Răspunsul la tiroglobulină (Tgl) este un răspuns timus-dependent, așa cum rezultă din faptul că reconstituirea răspunsului la Tgl eterologă în cazul șoarecilor timectomizați și iradiați letal, se poate realiza cu o combinație de celule din măduva osoasă numai în prezența de timocite sau celule splenice.

Răspunsul imun la Tgl în cazul TEA înseamnă pierderea capacității de recunoaștere specifică a determinantilor antigenici ai Tgl. Încercarea de a acredita ipoteza tiroglobulinei „sechestrată” a fost respinsă pe baza unor rezultate experimentale și deducții teoretice.

Animalele cu tiroidectomie totală nu produc autoanticorpi la inocularea cu tiroglobulină autologă nemodificată. În schimb, modificări structurale minore ale tiroglobulinei (sulfonare, arsanilare) pot declanșa producere de autoanticorpi.

Celule din noduli limfatici de la animale normale produc în cultură autoanticorpi dacă sînt stimulate numai cu tiroglobulină. Rezultă că celulele angajate să producă anticorpi tiroglobulinici nu sînt active în mod normal, deși există și pot fi activate prin încărcare adecvată cu tiroglobulină și deci clonele reactive cu tiroglobulina nu au fost eliminate în viața intrauterină.

S-a mai observat că mici cantități de autoantigen circulant pot duce la eliminarea celulelor T; astfel, la normali (animal și om), celulele B reactive cu Tgl sînt prezente în singele periferic, dar intră în acțiune numai cînd sînt disponibile celule T adecvate.

Inițierea producerii de autoanticorpi antitiroglobulinici a fost pusă pe seama mai multor mecanisme diferite. O primă ipoteză, care incrimina tiroglobulina în calitate de *antigen*, a fost respinsă întrucît această substanță influențează numai unul din cele două tipuri de limfocite cooperante, ceea ce favorizează tocmai lipsa de răspuns imun. Alte mecanisme, ca cele *homeostatice* de tip feed-back negativ pot contribui la inhibarea producerii anticorpilor fie prin exces de antigen, sau prin CI, fie prin reacție antiidiotip sau prin necooperarea unei subpopulații de limfocite T. Intervenția *antigenelor MHC* (v. cap. I, E) a fost luată în considerație ca urmare a demonstrării unei corelații între aceste antigene și răspunsul autoimun la Tgl izologă la șoareci inbred și găini obeze. În sfîrșit, procesele de *reglare a răspunsului imun* trebuie luate în discuție deoarece sindroamele autoimune tiroidiene se însoțesc adesea de alte boli autoimune, consecință a unui defect în reglarea imună. Deficitul funcțional timic antrenează o sensibilitate crescută pentru un răspuns autoimun la Tgl.

Unul din factorii determinanți ai răspunsului imun fiind controlat genetic (v. cap. I, E), numeroase cercetări au putut demonstra — la șoareci NZB și găini obeze — influența genelor de răspuns imun (*gene Ir*) asupra capacității de recunoaștere a Tgl.

Printre membrii unei tulpini de găini obeze au fost detectate specimene cu hipotiroidie spontană, ai căror descendenți prezintă peste 90%

insuficiență tiroidiană. Boala este autoimunitară deoarece sînt prezenți autoanticorpi tiroglobulinici. Burssectomia previne producerea autoanticorpilor, iar timectomia neonatală reduce imunitatea mediată celular și agravează boala. Rezultă că modificările patologice sînt dependente de celulele derivate din bursă sau de anticorpii pe care îi produc, pe cînd rolul major al timusului este acela de supresie.

Complexele antigen — anticorp, identificate de-a lungul membranei bazale în tiroidita umană și experimentală, pot iniția un proces activ de boală autoimună la tulpini de șoareci sensibili, care nu a fost observată și la șobolani BUF, care fac tiroidită spontan.

Rolul patogen al *limfocitului T citotoxic* este sugerat de cercetările care au arătat că celule din nodulii limfatici de la iepuri imunizați cu Tgl atacă și împiedică creșterea celulelor tiroidiene de iepure, și că celule limfoide de la iepuri injectați cu antigene neînrudite produc leziuni celulare similare, deși mai puțin intense. S-a arătat de asemenea că celule limfoide circulante de la bolnavi cu tiroidită cronică lizează celule de mastocitom învelite cu Tgl; nu s-a investigat însă dacă celulele responsabile sînt limfocite T citotoxice.

Alteori, limfocitele normale cooperează cu anticorpii pentru a da efecte citotoxice în celula țintă. Această reacție citotoxică este mediată celular și anticorp-dependentă, specificitatea fiind conferită de anticorp, iar efectul citotoxic de limfocite. În aceste cazuri, celula afectoare este *limfocitul nul* (v. cap. II, A), iar anticorpii sînt de tip IgG.

Reacțiile mediate celular au o importanță certă în producerea leziunii tisulare în bolile autoimune, dar distrucția finală este rezultanta unei lungi serii de reacții specifice și nespecifice greu de analizat (Rose, 1979). O secțiune în aceste evenimente o reprezintă interacțiunea factorilor umorali cu limfocitele și macrofagele, care acționează ca efectori majori ai leziunii tisulare și informațiile care pot fi obținute ar aduce noi clarificări.

B. Autoimunitatea suprarenalei

1. Boala Addison „idiopatică”. Cele mai frecvente cauze actuale ale bolii Addison sînt atrofia corticosuprarenalei (CSR) în aproape 80% și tuberculoza în 20% din cazuri. Un foarte mic număr de bolnavi fac insuficiență prin atingere SR primară din alte cauze, ca: tumori metastazice, amiloidoză, hemoragie, embolie arterială, micoze, histoplasmoză etc. Erorile înnașcute ale biosintezei hormonilor CSR pot duce la insuficiență, dar cu hiperplazia țesutului CRS, nu cu atrofie.

Boala Addison „idiopatică”, dar și cea de origine tuberculoasă, apare la toate vîrstele, semnalîndu-se cazuri încă din prima decadă de vîrstă, incidența maximă la ambele sexe fiind observată în decadele 2—6. Incidența la sexul feminin este totdeauna predominantă, iar raportul femeii/bărbați este de aproximativ 2/1 (față de aproape 20/1 în tiroidita Hashimoto).

Antigenele conținute în omogenatele de CSR sînt proteine termolabile și dezvoltă, prin inoculare la un animal de altă specie, trei sau patru anticorpi distincti.

Prezența anticorpilor SR la om a fost observată la aproximativ 60% din bolnavii cu boala Addison. În mod obișnuit acești autoanticorpi sînt specifici pentru CSR, dar uneori pacienții prezintă și alți autoanticorpi care reacționează și cu alte celule steroïdoformatoare, și anume cu celulele granuloase ale ovarului, cu celulele Leydig ale testiculului și cu celulele trofoblaste ale placentei (Doniach și Roitt, 1975).

Autoanticorpii SR la om, dominant de tip IgG, sînt puși în evidență prin tehnici serologice clasice: reacția de fixare a complementului, hemaglutinarea pasivă, reacția de precipitare (rareori) și imunfluorescența. Sursa optimă de antigen este țesutul suprarenal obținut de la bolnavii suprarenalectomizați pentru boală Cushing datorată hiperplaziei netumorale.

Antigenele sînt repartizate inegal în cele trei zone ale CSR, dar zona fasciculată pare să le conțină pe toate. Ele sînt insuficient caracterizate, dar se pare că sînt mai ales corpusculare, conținute în citoplasmă, în fracțiunea microsomală și mitocondrială.

Semnificația diagnostică a autoanticorpilor SR. Pentru diagnosticul de boală Addison idiopatică este necesar să se stabilească atît prezența unei insuficiențe SR primară (periferică) și nu secundară (centrală, de origine hipotalamo-hipofizară), cît și originea netuberculoasă a leziunilor. În aceste cazuri, demonstrarea prezenței autoanticorpilor anti-SR apare semnificativă pentru diagnosticul de boală autoimună.

Prezența autoanticorpilor anti-SR și asociația bolii Addison cu alte boli autoimune endocrine și ne-endocrine este observată în marea majoritate a cazurilor numai în forma idiopatică nu și în cea de origine tuberculoasă.

Suprarenalita imunologică a fost realizată experimental la diferite specii de animale (Colover, 1958; Milcu și colab., 1959; Shulman și colab., 1965), prin imunizare cu antigene CSR înglobate în adjuvant. Prin tehnica de imunfluorescență s-a precizat că anticorpii reacționează nu numai cu citoplasma celulelor CSR, ci și cu celulele interstițiale ale ovarului, testiculului și uneori cu spermatozoizii sau cu precursorii lor.

Leziunile tardive, caracterizate prin exsudat de celule plasmaticice, cu leziuni ale parenchimului SR în vecinătatea zonelor de infiltrație limfocitară și de ischemie, seamănă cu cele observate în encefalomielita alergică experimentală; deși cele două țesuturi se deosebesc ca structură și relație a vaselor cu parenchimul, ele sînt asemănătoare prin prezența în compoziția chimică a substanțelor de natură lipidică și a hormonilor steroizi.

Boala experimentală poate fi transferată cu celule limfoide.

Asociația cu alte boli autoimune interesează hipoparatiroidia, insuficiența ovariană precocă, diabetul zaharat, boli ale tiroidei, anemia pernicioasă (Irvine, 1975).

Boala Addison idiopatică este asociată uneori cu vitiligo, probabil tot o boală autoimună organ-specifică, ținînd seama de evoluția leziunilor cutanate.

2. Sindromul Cushing. Hiperfuncția RCS bilaterală este forma clinică centrală a sindromului Cushing este atribuită unei secreții excesive de ACTH hipofizar. Totuși, nu totdeauna se poate observa creșterea concentrației ACTH circulant, iar hipofizoliza radioizotopică cu Yttrium-90 este inefficientă în aproximativ o treime din cazuri. Analog cu autoanticorpii stimulatori ai tiroidei (LATS și LATS-protector), se pare că

există și un autoanticorp stimulator al CSR. S-a observat la unii bolnavi cu suprarenalită autoimună că există autoanticorpi antihipofiză, ceea ce sugerează că în sindromul Cushing pot fi sintetizați și secretați autoanticorpi care să producă hiperactivitatea CSR prin stimularea celulelor corticotrope ale hipofizei anterioare (Irvine, 1977). În același sens pledează descrierea unui caz cu hiperplazie suprarenală bilaterală asociată cu infiltrație limfocitară și autoanticorpi suprarenali în ser.

C. Autoimunitatea pancreasului

Asocierea diabetului zaharat cu boala Addison a fost semnalată la un interval de 11 ani după descrierea bolii suprarenalei, iar anticorpii anti-insulină eterologă (bovine, porcine) au fost semnalați încă din primii ani după aplicarea insulinoterapiei. Totuși, date certe care să justifice încadrarea diabetului printre bolile autoimune organospecifice au fost obținute abia în ultima decadă.

Diabetul zaharat (DZ) coexistă cu boli autoimune ale tiroidei, stomacului și CSR. Aproximativ 14% din pacienții cu boală Addison au DZ, ceea ce reprezintă o incidență de șase ori mai mare decât în populația generală. În plus, în DZ insulino-dependent (DID) se observă incidența crescută a autoanticorpilor tiroidieni, gastrici și CSR. Incidența hipotiroidiei primare subclinice crește la persoane de peste 50 ani cu DZ (Irvine, 1977).

În cazuri cu DZ recent s-au observat leziuni de insulită asociate cu infiltrația limfocitară a insulelor și degenerare celulară, iar uneori fibroză. Un studiu pe material necroptic arată că în DZ netratat apare reducerea numărului insulelor și al celulelor beta, modificări atrofice în insulele rămase și fibroză interacinară crescută. În cazurile tratate aceste leziuni sînt încă mai intense. În diabetul cu debut la maturitate se observă de asemenea reducerea numărului insulelor. Spre deosebire de tiroidita și gastrita autoimună, insulele diabetice rareori conțin celule plasmactice.

Autoanticorpii anti-celule insulare (ACI) au fost descoperiți la bolnavi cu boli endocrine autoimune și în DZ, folosind imunfluorescența indirectă și fixarea complementului. ACI au fost observați și în DZ cu boală Addison. La 105 copii diabetici, dintre care 51 aveau ACI nu au fost observați anticorpi anti-CSR.

Hipoglicemia neonatală care durează cîteva săptămîni la copiii mamelor diabetice este analogă tirotxicozei neonatale și reprezintă un indiciu că ACI sînt stimulatori ai celulelor betainsulare și că pot traversa placenta ca și LATS-protector (HTS). Mai mult, ACI pot explica apariția hipoglicemiei la persoane care vor deveni diabetice.

Urmăriți sistematic, ACI sînt prezenți în serul bolnavilor cu DID, rareori la cei cu DII și numai la 0,5% din martorii normali. ACI sînt tranzitorii la DII pe cînd la DID persistă mulți ani. Prezența ACI la normali este un semnal de risc pentru DZ. Un studiu pe 300 de copii cu DID a arătat că 83% aveau ACI încă din primele 2 luni de boală. S-au putut evidenția ACI anti-celule A, anti-D și anti-celule insulare de un tip neidentificat. Nu au fost observați anticorpi specifici pentru celule B. ACI au putut fi evidențiați și la un an de la debutul bolii, deci o persistență mult crescută față de diabetul adultului.

Analiza serului prin imunfluorescență la bolnavi cu diferite tulburări autoimune (Bottazzo, 1979) a arătat că 1—4% conțin anticorpi care reacționează specific cu celulele glucagonice sau somatotrofe din insulele pancreasului. Jumătate din acestea dau reacții încrucișate cu celulele endocrine ale stomacului și intestinului, dar altele reacționează numai cu pancreasul. Acești anticorpi nu sînt AOI.

În ultimii ani au fost semnalate cazuri cu rezistență gravă la insulină datorate anticorpilor antireceptor insulinic (anti-RI). Studiul acestor bolnavi (femei de vîrstă medie) arată că au semne clinice și serologice ale altor boli autoimunitare, inclusiv anticorpi anti-DNA, antinucleari, leucopenie etc.; rareori au autoanticorpi organ-specifici. Anti-RI sînt detectați prin capacitatea de a bloca legarea insulinei sau de a da imunoprecipitate cu receptorii solubilizati. Anti-RI se leagă de pe celulele unei mari varietăți de specii, de la pești la om. Anti-RI sînt IgG policlonale în majoritatea cazurilor. Receptorii care leagă anti-RI sînt normali, deci defectul este o tulburare a supravegherii imunologice.

Similar cu LATS, anti-RI mimează *in vitro* multe din efectele insulinei, printre care *stimularea* transportului și metabolismului glucozei, a încorporării aminoacizilor în proteine, *inhibiția* lipolizei, *activarea* glicogen-sintetazei și *inhibiția* fosforilazei. Mimează și unele efecte de durată ale insulinei ca *inducerea* lipoprotein-lipazei. Expunerea prelungită a celulelor la acțiunea anti-RI determină însă pierderea efectelor similare insulinei și apare o stare de insulino-rezistență. Desensibilizarea pare să necesite un metabolism celular activ și glucoză fie ca sursă de energie fie ca un cofactor (Kahn, 1979).

Atît efectul insulin-like al anti-RI, cît și cel de desensibilizare a receptorului necesită bivalența anticorpului; fragmentele Fab monovalente (v. cap. II, E—1) blochează legarea insulinei, dar nu au efect biologic. Legarea 125 I anti-RI la receptor este inhibată de insulină și de anti-RI nemarcat. Rezultă că anti-RI pot fi nu numai mediatori importanți ai bolii, ci și indicatori ai structurii și funcției receptorului și de aceea factori utili pentru studiul acțiunii insulinei.

Autoanticorpi insuliniici au fost observați la unele cazuri cu DZ. De asemenea, prezența unor concentrații mari de proteine precursore ale insulinei în urina bolnavilor cu diabet juvenil a fost considerată ca un indicator al unor procese distructive în pancreasul insular. Sinalbumina — antagonistul insulinei — în plasma diabeticilor poate fi un produs al leziunii celulelor beta, care poate prezenta suficiente asemănări cu insulina pentru a juca rolul unui agent blocant al receptorilor insulinei.

Două gene separate ale răspunsului imun par să fie asociate cu riscul de apariție al DID. Efectele celor două gene este aditiv, ele aflîndu-se în linkage instabil cu genele MHC (v. cap. I, E), și anume: gena *Ir-1* cu *HLA-A1, B8* și *DW3/DRW3*, iar *Ir-2* cu *A2, CW3, B15* și *DW4/DRW4*. O a treia genă *Ir* ar proteja împotriva apariției DID și este în linkage cu *A3, B7* și *DW2/DRW2*.

Gena *Ir-1* este asociată cu aspectele autoimune ale DID, de exemplu persistența AOI, iar *Ir-2* este asociată cu tendința la producerea anticorpilor pentru insulina exogenă.

Persistența ACI în diabetul zaharat este asociată cu *DW3* la care se asociază și anticorpii CSR și boala Basedow, probabil prin acțiunea diferitelor *HLA-DW3* asociate cu genele răspunsului imunitar (Norup, 1979).

D. Autoimunitatea paratiroidiană

Hipoparatiroidia idiopatică este o entitate nozografică insuficient conturată. Boala poate apărea la ambele sexe și la orice vîrstă, dar în special la copii, incidența maximă fiind în decadele 1—3.

Folosind antigen preparat din paratiroida normală au fost detectați, prin imunfluorescență, autoanticorpi paratiroidieni la 38% din 74 bolnavi cu hipoparatiroidie, comparativ cu 6% în populația normală. Autoanticorpii paratiroidieni nu reacționează cu hormonul paratiroidian și nu dau reacții încrucișate cu alte țesuturi. În unele cazuri, autoanticorpii paratiroidieni sînt fixatori de complement. Histologic, paratiroidile acestor bolnavi prezintă atrofie și infiltrații limfocitare.

Principalele asocieri ale hipoparatiroidiei sînt cu boli autoimunitare manifeste, ca boala Addison idiopatică (24%), tiroidite, anemia pernicioasă, insuficiența ovariană; alteori asocierea implică numai prezența de autoanticorpi tiroidieni (15%) sau gastrici (12%).

Aspectele histologice de infiltrație limfoplasmocitară și cele umorale cu prezența anticorpilor fixatori de complement au fost reproduse la cîine prin imunizare cu paratiroidă omologă.

Hiperparatiroidia este determinată uneori de o tumoră paratiroidiană, dar alteori de hipertrofia difuză a celor patru formațiuni glandulare. Cauzele acestei hipertrofii sînt necunoscute. Spre deosebire de tiroidă, pentru paratiroidă nu a fost identificat un hormon trop. A fost emisă ipoteza că autoanticorpii antiparatiroidieni au rol stimulator pentru funcția endocrină.

E. Autoimunitatea tractului genital

Insuficiența ovariană prematură sau menopauza precoce se asociază uneori cu autoanticorpi serici. Tehnica de imunfluorescență a arătat că autoanticorpii prezenți la unele bolnave dau reacții pozitive cu corpul gal-mamifere. Reacții pozitive apar însă și cu alte țesuturi secretoare de steroizi, ovarieni cu boala Addison; dintre aceste cazuri, 20% din femeile tinere prezintă hipogonadism cu fibroză ovariană.

Patogenia autoimună a leziunilor ovariene nu este suficient fundamentată. O modalitate de abordare poate fi studiul imunologic al sindromului Turner, care reprezintă un „experiment natural” adecvat pentru

analiza influenței cromosomilor sexuali asupra parametrilor imunitari. Concentrația IgM serie, mai mare la femei decât la bărbați, sugerează ipoteza unei influențe a cromosomului X asupra sintezei acestei Ig.

Au fost observate și cazuri de hipogonadism cu ovare hipertrofice la mamă și fiică, ceea ce sugerează mai degrabă un proces autoimunitar decât un defect enzimatic, ținând seama că defectul enzimatic se transmite totdeauna recesiv.

Date recente (Charreau și colab., 1979) privind insuficiența ovariană cu nivel normal al gonadotrofinelor pun problema unui efect de blocare a accesului gonadotrofinelor la receptorul ovarian prin intervenția auto-anticorpilor antireceptor ovarian.

Pruritul de gestație observat la femei aproape de termen este atribuit unui proces imunologic, administrarea HCG determinând atât ameliorarea simptomatologiei clinice, cât și scăderea concentrației IgG, IgA și IgM în ser (Cardone și Tolino, 1979).

Unele observații asupra metroanexitelor cronice par să arate că reacția inflamatorie locală poate stimula o reacție autoimună.

Autoimunitatea tractului genital masculin. Capacitatea imunogenă, omologă și autologă, a spermatozoizilor este cunoscută încă de la începutul acestui secol (Metchnikov; Landsteiner). Studii recente au lărgit aceste cunoștințe.

La om, orhita posturliană este considerată ca o tulburare autoimună deoarece debutul coincide cu răspunsul imun maxim la virus, iar virusul nu este detectabil în țesutul testicular afectat. Incidența orhitei mai mare la adulți (20% din cazurile de parotidită urliană) față de băieți (1.5%) este atribuită diferenței de maturare sexuală și unei probabilități crescute a apariției clonelor interzise la adult față de copil. S-a presupus că legătura cu parotidita ar putea fi rezultatul unui antigen specific de țesut cu determinanți comuni pentru cele două glande, astfel încât un stimul antigenic de la parotida bolnavă ar activa o clonă interzisă latentă antitesticular, atunci când aceasta există.

Cercetările clinice cu ajutorul tehnicilor de aglutinare au pus în evidență autoanticorpi antispermatozoizi în sânge și în plasma seminală cu o incidență de 3,3% din 2 015 cazuri de infertilitate masculină. Semnificația clinică a autoanticorpilor antispermatozoizi, obișnuit de tip IgG și IgA, nu este clară. Totuși, unele tentative terapeutice cu substanțe modulatorii ale reactivității imunitare au dus la rezultate încurajatoare.

F. Autoimunitatea hipofizei

Un proces autoimunitar la nivelul hipofizei s-ar putea manifesta clinic ca o „poliendocrinopatie” datorită rolului său fiziologic. Au fost semnalate leziuni de hipofizită asociată cu boala Hashimoto, coexistența anemiei pernicioase cu insuficiență CSR și hipotiroidie, iar la necropsie infiltrații limfocitare în hipofiză.

Anticorpi organ-specifici au fost observați la 18% din femei, la 7 zile postpartum și într-un caz cu sindrom Sheehan care dura de 5 ani. Tehnica cu dublu fluorocrom a permis identificarea la om a autoanticorpilor anti-celule prolactinice și somatotrope. Acești autoanticorpi au ca partener antigene ale membranei intracelulare. Autoanticorpii anti-celule prolactinice au fost observați la bolnavi cu poliendoocrinopatie și în special la cei cu hipoparatiroidie idiopatică și în insuficiența hipofizară parțială. Autoanticorpii anti-celule somatotrope au fost observați la tineri cu deficit de creștere și în deficitul somatotropic izolat (Bottazzo, 1975, 1979).

Se consideră că lărgirea cunoștințelor despre fenomenele autoimune legate de hipofiză ar putea înlesni înțelegerea apariției acromegaliei și sindromului Cushing, a insuficienței hipofizare mono-hormonale și a hipopituitarismului generalizat idiopatic.

X

Patologia complementului^{*)}

A. Defecte genetice

Defecte genetice au fost descrise pentru aproape toate componentele C la om (Ballow, 1975, Boyer, 1975; Hauptman, 1978; Petersen, 1974). În toate cazurile, defectele se transmit autosomal-recesiv și heterozigoții sînt ușor detectați deoarece serurile lor conțin aproximativ jumătate din nivelul normal al componentului deficient, determinabil prin teste funcționale și/sau imunochimice. Activitatea hemolitică sau de alt ordin este complet refăcută prin adăugarea la serul deficitar a componentului izolat. Defecte genetice au fost de asemenea identificate pentru doi inhibitori ai sistemului C: inhibitorul lui C1 și inactivatorul lui C3b. În timp ce acesta din urmă a fost găsit pînă acum numai la doi copii, moștenit ca un caracter autosomal recesiv, deficiența inhibitorului lui C1 este moștenită autosomal dominant și este cea mai frecventă din defectele ereditare ale C. Ea se asociază cu edem angioneurotic ereditar sau boala Quincke ereditară și familială.

Descoperirea recentă a unei relații genetice strînse între MHC și sistemul C a dat un nou impuls cercetărilor în domeniul geneticii C (Gibson, 1976). Se știe în acest sens că genele structurale pentru C2, C4 și factorul B al căii alterne sînt situate în vecinătatea imediată a genelor care fac parte din complexul HLA pe cromosomul 6 (v. cap. I, E).

Frecvența reală a deficiențelor moștenite ale sistemului C este încă departe de a fi cunoscută. Rareori aspectul clinic este atît de sugestiv pentru una din aceste tulburări și pentru acest motiv orice bilanț imunologic al unui bolnav trebuie să comporte și un studiu al sistemului C.

1. Deficiența inhibitorului lui C1 (edemul angioneurotic ereditar). Afecțiunea a fost descrisă în 1963 (Donaldson) și se caracterizează prin: crize asfixice intermitente, care pot fi cauză de deces, și edeme recidivante ale feței și extremităților; transmitere ereditară autosomală dominantă; existența pe plan biochimic al unui deficit în inhibitorul C1-esterazei (Hauptman, 1978).

Debutul manifestărilor clinice apare de regulă în copilărie sau adolescență, dar intensitatea maximă se constată în deceniile 2—3. Gravitatea simptomelor variază mult de la o familie la alta și de la un individ la altul în aceeași familie.

Caracteristică este apariția de edeme, nepruriginoase, moi și palide, persistînd în genere 2—3 zile. Ele pot fi precedate de zone marmorate sau de leziuni de eritem marginat, dar niciodată de leziuni urticariene. Afec-

^{*)} În colaborare cu dr. R. Gologan.

tarea mucoaselor este constantă, afectarea celei digestive traducându-se prin episoade de dureri abdominale însoțite de vărsături și diaree. Edemul mucoasei orofaringiene și laringiene este complicația cea mai gravă, mortalitatea putând ajunge, în aceste cazuri, până la 50%. Factorii declanșatori sînt foarte variați (traumatisme, ciclul menstrual, suprasolicitare etc.), dar niciodată alergici.

Din punct de vedere clinico-biologic s-au descris două forme: (a) *forma comună* (85% din cazuri) la care nivelul inhibitorului este foarte scăzut (în medie 17,5% din nivelul normal); (b) *forma cu deficit funcțional*, în care inhibitorul apare ca un nivel normal la dozarea imunochimică dar scăzut la dozarea enzimatică (Rosen, 1971).

Diagnosticul se pune numai prin dozări specifice. Serul majorității bolnavilor afectați conține între 5 și 30% din concentrația normală (180 mg/l). Cele două investigații curent folosite pentru explorarea sistemului C (și anume: dozarea C total și a fracțiunii C3) nu permit punerea diagnosticului. C total este mult scăzut numai în timpul crizelor. De asemenea sînt scăzute nivelele lui C4 și C2, îndeosebi în timpul crizelor. Testul specific are la bază principiul că scăderea forței ionice provoacă activarea lui C1 care este reprimată de inhibitor. În condițiile unui deficit al acestuia se produce activarea ulterioară și a celorlalte fracțiuni care se consumă, de unde scăderea netă a C hemolitic din ser (Fong, 1970). Dozarea inhibitorului se poate face fie imunochimic, prin imunodifuzie radială, cu ajutorul unui imunoser specific, fie prin metode enzimactice.

În ceea ce privește relația dintre deficitul în inhibitor și apariția edemelor s-a stabilit că inhibitorul lui C1 are acțiune și asupra formării de plasmină; acțiunea combinată a plasminei și a C1 asupra componentelor C4 și C2 antrenează formarea unui polipeptid cu proprietăți vasodilatatoare, responsabil de edem. Inhibitorul C1-esterazei blochează activitatea esterolitică a lui C1 activat pentru substratele naturale (C4 și C2) și sintetice (N-acetil-L-tirozină etil-ester). Inhibitorul lui C1 inhibă totodată kallikreina, factorul XI activat și factorul Hageman activat, precum și plasmina. În declanșarea unei crize, factorul Hageman pare să joace un rol important. El induce o activare a sistemului de coagulare a kininelor și fibrinolizei cu formare de plasmină. Aceasta are proprietatea de a activa pe C1. Astfel se explică activarea sistemului C sub acțiunea unui traumatism.

2. Deficitul în C1r a fost detectat inițial la doi frați cu un sindrom similar lupusului. Este foarte rar și se pune în evidență prin teste funcționale și imunochimice.

3. Deficitul în C1s a fost descris la un copil de 6 ani cu lupus eritematos diseminat acut.

4. Deficitul în C2 este primul deficit descris și cel mai frecvent după cel al inhibitorului lui C1 (Glass, 1976). Proporția persoanelor afectate ar fi de 1%. Deși se întâlnește la o mare parte din indivizii sănătoși, deficitul în C2 a fost găsit la persoane cu glomerulonefrită, lupus eritematos diseminat sau discoid, dermatomiozită, purpură reumatoidă, vascularită cronică, poliartrită reumatoidă, boală Hodgkin. Frecvența complicațiilor infecțioase, dintre cele mai variate, este mare la indivizii cu deficit în C2

(Newman, 1978). Este totodată bine stabilit că gena structurală pentru C2, ca și pentru C4 este strâns legată de complexul major de histocompatibilitate HLA-A10, B18, Dw2 (Fu și colab., 1974; Gibson, 1976) ceea ce constituie un exemplu remarcabil de asociere între un anumit grup HLA și o tulburare imunitară precisă (v. cap. I, E).

5. Deficitul în C4 a fost descris în Franța (Hauptman, 1974), la o tânără cu lupus acut diseminat. Deficitul este rar, numai alte 2 cazuri fiind descrise până în prezent. Este de reținut asocierea cu grupul H47—A2 și Bw40.

6. Deficitul în C3: până în 1978 s-au descris 3 cazuri (Ballow, 1975; Hauptman, 1978). Toate s-au asociat cu infecții microbiene severe. Nivelul lui C3, apreciat imunochimic, a fost mai mic de 2,5 mg/l. Majoritatea funcțiilor mediate prin C, cum sînt activitatea hemolitică, opsonizantă și bactericidă, sînt mult deprimare sau absente.

7. Deficitul în C5 a fost descris până în prezent într-o singură familie (Rosenfeld, 1971). Unul din membri a dezvoltat un lupus acut diseminat. Infecțiile cutanate și mucoase sînt frecvente.

8. Deficitul în C6 a fost găsit prin teste funcționale și imunochimice la bolnavi cu artrită gonococică și meningococemie. Infecțiile sistemice cu *Neisseria* sînt de asemenea frecvente.

9. Deficitul în C7 a fost descris (Boyer, 1975) la o tânără cu sindrom Raynaud, evoluînd de mai mulți ani și suspectată de sclerodermie.

10. Deficitul în C8 a fost descris (Petersen, 1974) la un bolnav cu infecție gonococică diseminată și prelungită și al cărui ser era lipsit de activitate bactericidă antigonococ.

11. Deficitul în inhibitorul lui C3b a fost descris la un bolnav cu infecții severe repetate (Alper, 1970). Aproximativ 75% din nivelul lui C3 și acesta redus la 20% din normal era sub forma produsului de conversie C3b. Rata catabolică a lui C3 la acest bolnav era de 5 ori mai mare ca la normal și 40% din proteina marcată injectată a fost convertită la C3b în numai 2 ore după injecție.

B. Modificări ale sistemului complement în patologie

1. *Hipercomplementemiile* se întîlnesc într-un număr de afecțiuni inflamatorii, neoplazice, infecțioase, traumatice, ischemice. Creșterea este variabilă, depășind rareori dublul nivelului normal. Creșterea nivelului C total se însoțește de o creștere mai mult sau mai puțin paralelă a nivelului diferitelor componente.

Mecanismul hipercomplementemiilor nu este bine cunoscut. El s-ar produce printr-o hipersinteză celulară a componentelor, relevînd o sti-

mulare a celulelor producătoare prin produși eliberați din focarele leziunilor tisulare sau plecând de la limfocitele activate (limfokine).

Hiper-C merge în general paralel cu creșterea VSH, a α -2-globulinei, a proteinei C reactive și este considerată adesea ca un simplu stigmat biologic nespecific al reacției inflamatorii (reactanți din faza acută).

2. *Hipocomplementemiile* se pot datora mai multor mecanisme (tabelul nr. 20), cele de consum fiind foarte frecvente. Scăderea nivelului C total este variabilă, putând merge pînă la dispariția oricărei urme de C hemolitic în ser. Consumul de C se poate face prin calea clasică și se însoțește de o scădere caracteristică a nivelului tuturor componentelor. Atunci cînd consumul se face pe calea alternativă, nivelul componentelor inițiale ale căii clasice (C1, C4, C2) rămîne normal, în timp ce nivelul componentelor terminale este coborît; este ceea ce se petrece în special în septicemiile cu Gram-negativi și șoc endotoxic.

Tabelul nr. 20

Principalele cauze de scădere a nivelului C prin consum

Lichid biologic	Diagnostic clinic	Calea de activare implicată	
		clasică	alternă
Ser	Glomerulonefrită poststreptococică	+	±
	Glomerulonefrită membrano-proliferativă cronică	0	+
	LED	+	±
	Endocardită malignă lentă cu glomerulonefrită	+	0
	Boala serului	+	0
	Anemie hemolitică autoimună	+	0
	Crioglobulinemie mixtă	+	0
	Șoc endotoxic cu Gram-negativi	0	+
	Rejecția homotransplantelor	+	0
	Edem angio-neurotic ereditar prin deficit în C1s	+	0
	Atac de paludism	+	0
	Șoc hemoragic în dengă	+	0
	Cazuri rare de pollartrită reumatismală, miastenla gravis, limfoame, mieloame, macroglobulinemie, scleroză în plăci	+	0
Lichid, plural, pericardic și sinovial	Pollartrită reumatoidă și LED	+	0
LCR	LED	+	0

XI

Crioglobulinemiile

Crioglobulinemiile constituie sindroamele în care CI serice precipită la temperaturi scăzute ca macroagregate vizibile, iar clinic se pot însoți de tulburări trecătoare sau leziuni capilare și glomerulare ireversibile. Cu toată frecvența lor crescută în bolile imune prin CI, ca și în limfoproliferările cu hipergamaglobulinemii policlonale, un domeniu de patologie clinică specială a crioglobulinemiilor a apărut numai recent. Meltzer și Franklin, în 1966, publică primul studiu amplu pe 29 de cazuri, care a rămas clasic.

Fenomenul de crioglobulinemie a fost semnalat însă din 1933, de către Wintrobe și Buell, la un caz cu mielom, iar denumirea de „crioglobuline” a fost dată mai târziu (Lerner și Watson, 1947). Între 1950 și 1966 apar descrieri și caracterizări clinice pe grupe mici de cazuri, mai ales în mieloame și limfoame, cu crioglobulinemii monoclonale IgG sau IgM. După 1970 apar descrieri pe grupe mari de cazuri, primare sau secundare (Cream, 1972), care relevă importanța factorului reumatoid. Se stabilesc, totodată, prin analize imunochimice, 3 tipuri de crioglobulinemii care participă la precipitarea sub formă de macroagregate complexe. S-au individualizat astfel factori activi cu acțiune de aglutinine la rece, de FAN, FR și complement, identificați mai ales în boli prin CI, inclusiv în glomerulonefrita cronică (Gamble și Ruggles, 1978).

La noi în țară a fost semnalată gravitatea și ireversibilitatea leziunilor din purpurele disglobulinemice, în genere cu crioglobulinemii, cu evoluție de lungă durată, terminînd cu insuficiență cardiacă și renală (Berceanu și colab., 1966; Berceanu, 1968, 1975; Bruckner și Berceanu, 1971). Cercetări recente au pus la punct metodele de analiză imunochimică a crioglobulinelor (Berceanu și colab., 1980).

Structura imunochimică a crioglobulinelor și mecanismului de precipitare. Meltzer separă crioglobulinele cu un singur tip de Ig (grupa I cu IgG și grupa a II-a cu IgM) de crioglobulinele cu două tipuri de Ig (grupa a III-a cu complexe IgG—IgM), care se comportă ca FR. Ca etiologie primară, în grupa I, din 8 cazuri, 4 sînt cu mielom și cu concentrații mici de 0,03—0,05 g/100 ml, pe cînd restul — dintre care două forme esențiale — aveau concentrații mari de 0,3—2,8 g/100 ml. Autorii au atras de atunci atenția că simptomatologia clinică nu este corespunzătoare concentrațiilor. În grupa a II-a (IgM), crioprecipitatele erau toate secundare în cazuri de limfosarcom sau boală Waldenström, totdeauna cu concentrații mari de 0,5—2,5 g/100 ml și de aceea precipitabile la temperaturi înalte de 21—33°C.

După 1970, în urma cercetărilor lui Brouet și Seligman, erioagregatele se împart în 3 tipuri, după criterii imunochimice.

Tipul I conține un singur component monoclonal, în ordinea frecvenței fiind IgM, IgG sau IgA și rar lanțuri ușoare de tip Bence-Jones; sînt monoclonale, cu lanțuri kappa sau lambda. Precipită la temperaturi din ce în ce mai ridicate pe măsură ce concentrația lor este mai mare. Pot să fie asimptomatice sau să dea tulburări de hiperviscozitate și ischemie circulatorie cu sindrom Reynaud, iar cînd ischemia este accentuată, fenomene purpurice, tromboze cu ulceratii și gangrene periferice. Sînt posibile și asocieri de sindrom hemoragic, fie de tip coagulopatie de consum prin microangiopatie și CID, fie prin disfuncție funcțională trombocitară cu scăderea agregabilității și eliminării de factor 3, prin îmbrăcarea trombocitelor cu macroagregate (Weintraub și colab., 1972). Sînt mai rare însă leziunile de vasculită și capilarită inflamatorie ca în purpurele prin CI.

Tipul II constă dintr-un macroagregat Ig, în care un component IgG este anticorp față de celălalt component Ig, în genere IgM și mai rar IgE sau IgA. Funcția de anticorp aparține subclasei IgG₃ și se leagă de celălalt Ig prin segmentul Fc; legarea se poate face și prin IgG₁ și IgG₂, subclasa IgG₃ fiind autoanticorp. IgG anticorp este monoclonală, în genere cu lanțuri kappa și este specifică, nelegîndu-se ca FR de IgM omolog sau eterolog (Brown, 1977). Complexul de acest tip apare în limfoame, în LIC, în sindromul Sjögren, în poliartrita reumatoidă dînd leziuni inflamatorii, ca și în boli prin CI ca glomerulita și vasculita. În erioprecipitatele care leagă cantități mari de Ig, subclasele IgG₁, IgG₂ și IgG₄ pot să scadă semnificativ în ser, realizîndu-se o hipogamaglobulinemie.

Tipul III constituie criglobulinele mixte sau complexe policlonale, cu prezență de FR în 60% din cazuri. FR este un anticorp IgM și leagă o IgG sau IgA ca antigen. Imunoglobulinele antigenice pot să fie anticorpi față de anumite antigene exogene microbiene sau parazitare sau față de autoantigene, comportîndu-se ca FAN sau aglutinine la rece, în genere specifice anti-I.

Criglobulinele mixte sînt un exemplu interesant de autoreacție a anticorpilor anti-anticorpi. Este posibil să se producă anticorpi fie față de CI circulante ce conțin IgG policlonală față de autoantigene (nucleare, eritrocitare, membrane bazale), fie față de eteroantigene (virus HBs, virus Epstein-Barr, plasmodium, bacterii, coccidiomicoză) (Gamble și Ruggles, 1978). Asemenea anti-anticorpi pot forma macroagregate cu proprietăți de erioprecipitate.

De semnalat că toate componentele din complexe, mai ales cele cu autoantigene și complement, sînt mai concentrate în complexele precipitate decît în ser. Se pot găsi astfel chiar limfocitotoxine, FAN și factorii C4 și C2 care scad în ser. Criglobulinele mixte sînt în genere secundare în bolile autoimune, LED, sindrom Sjögren, PCE, AHAI, ca și în limfoame, mononucleoza infecțioasă, lues, tripanosomiază.

Mecanismul de producere a agregatelor la temperaturi mai joase decît temperatura corpului și a laboratorului nu este bine precizat. Din punct de vedere fizic, erioagregarea duce la formarea de flocculate, cristale sau gel, în genere în funcție de mediu și mai puțin de natura CI. La o anumită forță ionică și la un anumit pH, erioprecipitarea este în funcție de concentrație, cînd aceasta este mare făcîndu-se la temperaturi mai înalte;

de aceea, temperatura critică de precipitare nu este aceeași în ser și *in vitro* (unde există factori care favorizează menținerea în stare solubilă) cu cea *in vitro* (unde agregarea are loc la temperaturi joase, chiar de 4°); pH-ul optim este de 5,5—8, deasupra și dedesubt nefiind posibilă precipitarea nici la temperaturi joase. Există inhibitori ai crioprecipitării ca albumina și dodecilsulfatul de sodiu. Nu pare să existe o modificare intrinsecă a moleculelor de Ig și nici a fragmentelor de carbohidrați. S-a arătat însă că IgG din complexe IgM—IgG, mai ales ca FR, nu conțin acid sialic. Se interpretează că IgG desializat este mai puțin solubil sau că este mai imunogen, devenind autoantigen pentru stimularea FR (Zinneman, 1968). S-a mai observat o creștere a solubilității complexelor prin reducerea enzimatică a carbohidraților.

Manifestările clinice ale crioprecipitatelor pot îmbrăca *forme esențiale*, ca patologie determinată de leziunile prin CI cu localizări mai particulare, și *forme secundare*, în care leziunile constituie complicații ale afecțiunilor de bază, imune sau maligne.

În *formele esențiale*, care au o frecvență de 25—30%, la tabloul clinic inițial s-au adus unele completări fiziopatologice legate de patologia CI. De multe ori este greu de precizat natura esențială a unui sindrom criopatic, intrucit manifestările sînt intricate cu o simptomatologie de împrumut de la alte afecțiuni imune sau maligne, ca limfadenopatii, sindrom Sjögren, glomerulonefrită etc. Simptomele care se asociază frecvent sînt artralgiile cu caracter de poliartrită reumatoidă, precum și purpurele necrozante și ulcerative, la care se adaugă ca semne generale oboseala și, în funcție de localizări, tulburări sistemice ca în boala lupică. În perioada de visceralizare, domină simptomele de glomerulonefrită cronică cu sindrom nefrotic, precum și semne de insuficiență cardiacă și tulburări nervoase prin determinări cerebrale. În majoritatea cazurilor există adenopatie, mai mult sau mai puțin generalizată, cu splenomegalie; histopatologic se găsesc modificări imunoreactive cu caracter de hipertrofie gigantofoliculară și uneori de adenopatie angioimunoblastică, cu posibilități de evoluție spre un limfom malign, așa cum am relatat în mai multe lucrări anterioare (Berceanu și colab., 1967, 1975, 1977, 1978) și așa cum au arătat și mulți autori (Miescher și Müller-Eberhard, 1976).

Ceea ce caracterizează toate formele de criopatii cu caracter esențial este evoluția progresivă agravantă spre o boală sistemică complexă, luînd cu timpul caracter de boală autoimună cu prezență de FR și factor lupic și anticorpi antieritrocitari. O altă caracteristică este evoluția limfoproliferării spre un limfosarcom nodular [sau difuz. Ca și în alte afecțiuni cu deficit imun este foarte probabil că există și în criopatii un deficit imun cu incapacitate de eliminare a antigenelor microbiene.

Posibilitățile terapeutice, deși reduse, bine conduse pot să dea bune rezultate, cel puțin pentru o lungă perioadă. Noi avem bolnavi cu supraviețuiri de peste 15 ani, însă foarte rar se ajunge la remisiune completă. Corticoterapia nu are decît efecte trecătoare și este contraindicată la cei cu tendință de infecții. Imunosupresia cu endoxan, aplicată în perioade lungi,

alternind cu administrarea de antimalarice, pare să fie metoda optimă de terapie. Este de asemenea posibil ca unele cazuri să poată beneficia de terapia, recent introdusă, cu derivați imunosupresivi de rifamicină SV (Păunescu, 1979).

În unele cazuri, splenectomia a dat cele mai bune rezultate, schimbând complet evoluția chiar dacă examenul histologic a arătat leziuni cu caracter de limfosarcom nodular sau difuz. În perspectivă sînt de așteptat metode pe bază imunobiologică care să corecteze deficitul imun de clearance al antigenelor restante, determinat probabil de dereglarea cooperării Ts — Th.

XII

Imunitatea și bolile canceroase^{*)}

Ideea intervenției unui mecanism imun în creșterea tumorală a fost emisă prima oară de Paul Ehrlich, în 1906. Ulterior, datele experimentale și mai multe observații clinice asupra unor tumori maligne, corect diagnosticate histologic, care au prezentat regresii spontane, uneori cu vindecări, au ridicat problema dacă organismul poate reacționa la celulele neoplazice ca față de „non-self” sau de o alogrefă. Se consideră că organismul gazdă poate declanșa un răspuns imun care să ducă la regresia sau chiar la distrugerea tumorii. Pentru declanșarea unui astfel de răspuns imun sînt necesare unele modificări antigenice în celula tumorală și stimularea aparatului imun cu producerea de reacții imune de tip umoral și/sau celular, procese care — după cum s-a arătat (v. cap. III, G) — se dezvoltă în organism în anumite limite.

Cele mai importante date de imunologie tumorală sînt rezultate din cercetările experimentale pe animale înbred sau din studiile efectuate *in vitro*, clinica umană ridicînd multe dificultăți în studiul neoplaziilor, în special în faza incipientă, de creștere a tumorii. Rezultatele cercetărilor experimentale elucidează o serie de aspecte teoretice și chiar practice, dar extrapolarea lor la patologia umană este dificilă. În prezent există un material experimental foarte vast, cu unele date contradictorii și cu multe laturi neelucidate.

A. Antigenele tumorale

Cercetările experimentale efectuate cu tumori induse prin agenți chimici, fizici sau virali au arătat apariția de neoantigene, denumite „antigene asociate tumorii” sau „antigene specifice tumorii transplantate” (v. cap. III, G).

În 1953, Foley demonstrează producerea unei reacții antitumorale asemănătoare celei de homogrefă: el induce la șoarece un sarcom prin meticolantren, iar după extirparea tumorii, constată că animalul a dezvoltat o reacție imună suficientă pentru a inhiba creșterea unui reimplant cu aceeași tumoră.

Reacția de rejecție a transplantului tumoral a reprezentat metoda majoră pentru demonstrarea antigenelor tumorale în sistemele experimentale. În ultimii ani s-au pus la punct numeroase reacții *in vitro* pentru

^{*)} În colaborare cu dr. Mariana Goclu.

demonstrarea prezenței de antigene tumorale: reacțiile de citotoxicitate umorală sau celulară, metodele de inhibiție a creșterii de colonii, reacții de imunfluorescență cu anticorpi specifici etc.

Cercetările intensive efectuate pe carcinogeneză indusă chimic sau prin virusuri au pus în evidență existența mai multor antigene asociate tumorii. Alexander a arătat că termenul de „antigen tumoral” este atribuit la două clase diferite de macromolecule: unele prezente pe sau în celula tumorală și care pot declanșa reacția imună a gazdei și altele care sînt asociate cu tumora, dar care sînt antigenice numai pentru alte specii decît cea a gazdei. În mare, antigenele tumorale se pot grupa în mai multe categorii (v. și cap. II, D):

a) *Antigene virale oncogene* prezente în special în tumorile induse prin virusuri RNA. În ultimii ani însă s-a demonstrat că și în tumorile induse prin virusuri DNA se pot pune în evidență antigene virale, dacă genomul viral este încorporat în genomul celulei-gazdă (Doerfler și colab., 1977). În această ultimă categorie se încadrează virusul Epstein-Barr, virus asociat cu două cancere umane: limfomul african Burkitt și cancerul nazofaringian (v. cap. II, G).

Toate aceste antigene poartă specificitatea virusului infectant și nu sînt legate de specificitatea organismului-gazdă.

b) *Antigene embrionare* sînt antigene de diferențiere (v. cap. II, G), fiind alcătuite din macromolecule prezente numai în cursul dezvoltării embrionare precoce și care dispar înainte de dezvoltarea sistemului imun, astfel că în organismul adult nu există toleranță imună pentru aceste antigene. Dacă prin procesul de transformare malignă a unor celule se produce derepresia unor gene embrionare, atunci acestea pot să codifice din nou sinteza de antigene cu caracter embrionar.

c) *Antigene tumorale unice*. Aceste macromolecule sînt specifice unei anumite tumori și nu reacționează încrucișat nici cu tumori produse cu același carcinogen la animale izologe sau chiar la același animal. Asemenea antigene apar în special în tumorile induse prin substanțe chimice și fizice, dar pot exista și în cele induse prin virusuri. Mecanismul de producere nu este precizat, discutîndu-se posibilitatea unei mutații produse de agentul cauzal.

În general, tumorile induse experimental prin agenți chimici conțin antigene tumorale specifice de transplantare din tipurile *b* și *c*; iar cele induse prin virusuri antigene de tip *a*, *b* și uneori *c*.

Antigenele tumorale umane au unele caractere speciale care le deosebesc de cele experimentale. În general, antigenicitatea tumorală la om este legată de țesutul care generează tumora. Astfel de antigene histotipice au fost demonstrate în melanomul malign, cancerele de tub digestiv, de sîn, de endometru, testicul, precum și în diferite sarcoame (Hells-tröm și colab., 1971). Cercetări mai recente au pus în evidență existența unui antigen tumoral de membrană în leucemia acută limfoblastică, prezent în multe cazuri cu această afecțiune (Mathé, 1976). Au pus în evidență antigene tumorale asociate atît în leucemia acută limfoblastică, cît și în cea mieloblastică (Powles, 1976; Taylor și colab., 1976). Alexander (1976) consideră că aceste antigene tumorale cu caracter „histotipic” ar constitui niște antigene embrionare specializate.

Alte antigene tumorale umane sînt bine demonstrate a fi antigene embrionare: antigenul carcinoembrionar prezent în neoplaziile de tub digestiv: α -fetoproteina descrisă la bolnavii cu hepatoame sau carcinoame embrionare: γ -fetoproteina care apare în unele tumori maligne, dar poate fi găsită și în cazuri cu tumori benigne.

În cadrul antigenelor tumorale umane de cercetări speciale au beneficiat tumorile prin virus Epstein-Barr (VEB), care dețin rol patogenic în limfomul african (limfomul Burkitt) (Klein, 1975). *In vitro*, în culturi de celule infectate cu VEB, s-au identificat patru tipuri de antigene: unele precoce, care indică intrarea celulei în ciclu litic, altele de membrană și de capsidă virală, și antigenul nuclear specific VEB (EDNA); acest ultim antigen este expresia integrării genomului viral în genomul celulei-gazdă. Cercetări minuțioase pe biopsii de limfom Burkitt și de neoplasme naso-faringiene au demonstrat prezența de EDNA în nucleul celulelor maligne.

Puterea antigenică a tumorilor variază de la un tip de neoplazie la alta, precum și cu ciclul celular, fiind maximă probabil în faza G_1 . În cadrul aceleiași tumori se constată un mozaic celular cu grade diferite de antigenicitate. Sub influența reacțiilor imune specifice ale organismului-gazdă se poate produce o modulare antigenică, proliferînd numai celulele cu antigenicitate slabă sau chiar fără antigene tumorale asociate.

Prezența acidului sialic pe suprafața membranei pare să joace un rol important în antigenicitatea și/sau imunogenicitatea celulelor tumorale.

Deși prezența antigenelor asociate tumorii a fost bine demonstrată, rolul acestora în procesul de transformare malignă a celulelor nu este precizat. Există unele experimente care arată o relație la nivelul membranei celulare între malignitate, antigenicitate și imunogenicitate. Astfel, concanavalina poate aglutina diverse tipuri de celule tumorale, dar nu aglutinează celulele normale, decît dacă acestea au fost tratate cu tripsină. În concentrații mari concanavalina crește imunogenicitatea antigenelor tumorale asociate.

B. Relațiile gazdă—tumoră

Din observațiile clinice, dar mai ales din cercetările experimentale, reiese că organismul reacționează față de tumora primară sau cea transplantată ca față de o homogrefă. Această reacție poate merge de la totala rejecție a tumorii pînă la favorizarea creșterii celulelor neoplazice. Aceste diferențe de reacție sînt legate pe de o parte de puterea antigenică a tumorii, iar pe de altă parte de calitatea reacției organismului.

Reacțiile de imunitate antitumorală (v. cap. III, G) cuprind răspunsul umoral prin anticorpi și răspunsul celular.

Imunitatea de tip umoral. Prezența anticorpilor antitumoralii în sinzele periferie a fost pusă în evidență în numeroase tumori spontane sau induse, primare sau transplantate. Rolul anticorpilor în inhibarea sau distrugerea celulelor maligne variază însă după tipul neoplaziei. Anticorpii antitumoralii specifici sînt activi în special în distrugerea celulelor leuce-

mice sau sarcomatoase induse prin virusuri RNA. Capacitatea citotoxică a anticorpilor dependenți de complement pare să fie legată de trei variabile: cantitatea de antigen specific de suprafață, tipul de Ig implicat în răspunsul imun și accesibilitatea anticorpilor și complementului la antigenele celulare de suprafață (v. cap. III, G).

Prin analogie cu alte sisteme litice se poate face afirmația că anticorpii de tip IgM ar avea o acțiune litică mai puternică asupra celulei tumorale.

În patologia umană au fost descriși anticorpi cu caracter citotoxic în neuroblastoame, cancere de colon, melanoame, sarcoame (Hellström, 1974). De remarcat că s-au găsit anticorpi citotoxici la 70% din bolnavii cu sarcoame, dar și la 58% din membrii familiilor acestor bolnavi, rude care nu prezentau nici un simptom de boală.

În unele cazuri de melanoame, sarcoame sau neuroblastoame, anticorpii citotoxici au fost găsiți în circulație numai după extirparea sau regresia tumorii. Probabil că după îndepărtarea masei tumorale excesul de antigen se elimină și anticorpii rămân liberi, trec în circulație și pot fi puși în evidență. Rolul acestor anticorpi în prevenirea micrometastazelor a fost demonstrat experimental (Proctor și colab., 1973).

La bolnavii cu limfom Burkitt în remisiune s-au pus în evidență anticorpi anti-antigen de membrană într-un titru relativ stabil. Concentrația acestor anticorpi scade mult cu câteva luni înaintea recăderilor (Klein, 1975).

Imunitatea de tip celular este predominantă în cazul tumorilor asemănătoare cu cea din transplantare (v. cap. III, F și G). Eficiența crescută a imunității mediată celular a fost remarcată în tumorile de sân cu infiltrații interstițiale limfocitaro-macrofagice, care au un prognostic mai bun. De asemenea, în boala Hodgkin, forma cu predominanță limfocitară are o evoluție mai favorabilă decât cea cu depleție limfocitară.

Experimental, rejectia tumorii transplantate este precedată de apariția unor infiltrate limfocitare masive, iar în ganglionii regionali se constată o hiperplazie evidentă de celule imunoblastice.

Acțiunea inhibitorie a limfocitelor T sensibilizate asupra dezvoltării tumorale a fost bine demonstrată experimental atât *in vivo*, cât și *in vitro*. Mecanismele de acțiune au fost studiate *in vitro* prin metode de microcitotoxicitate, inhibiția coloniilor, testul eliberării de ^{51}Cr etc.

Podleski (1976) descrie 3 tipuri de citotoxicitate mediată celular:

a) Prin limfocite T sensibilizate, care au ca celule țintă pe cele ce prezintă antigene tumorale de membrană. Prezența de limfocite T citotoxice a fost demonstrată în sisteme experimentale tumorale puternic antigenice, precum și în unele tumori umane cum ar fi limfomul Burkitt.

b) Citotoxicitatea celulară mediată prin anticorpi, realizată de limfocite de tip „nul” (fără markeri de tip B sau T), monocite, macrofage și uneori chiar celule polimorfonucleare (v. cap. III, C, E și G).

În splina de șoarece s-a mai descris o celulă capabilă să producă citotoxicitate; această celulă nu are nici un marker T sau B și nici receptori pentru fragmentul Fc. Ele au fost denumite „natural killer” și par să dețină un rol important în apărarea antitumorală la șoarece.

e) Citotoxicitatea prin limfokine (v. cap. II, A) este realizată prin limfotoxine eliberate de limfocite stimulate de endotoxine, mitogeni de tip fitohemaglutinină, pokeweed. În acest proces, contactul dintre limfocit și celula țintă nu este întotdeauna necesar.

Un rol din ce în ce mai important în apărarea anticanceroasă este atribuit macrofagului (v. cap. III, G). Observația clinică și morfologică a arătat că o infiltrație macrofagică și histiocitară a ganglionilor regionali sînt un factor de prognostic favorabil în cancerul de sîn. De asemenea, s-a demonstrat că infiltrația celulară din tumorile puternic antigenice este alcătuită în proporție de 60% din macrofage, iar scăderea macrofagelor în tumori este asociată cu o creștere a metastazărilor. Această acumulare de macrofage este o parte a procesului de răspuns la antigenele tumorale și este probabil T-dependentă.

În mecanismul de distrugere tumorală, macrofagul joacă un rol indirect, prin activarea limfocitelor B și T, și altul direct citotoxic (v. cap. II, C și III G). Macrofagele activate (v. cap. II, C) dobîndesc proprietăți citotoxice nespecifice pentru o varietate mare de celule tumorale.

În patologia umană, testele *in vitro* au pus în evidență prezența de limfocite sensibilizate specific într-un număr important de tumori: melanoame maligne, neuroblastoame, cancere de colon, de sîn, de testicul, endometru, limfoame Burkitt, leucemii acute. Hellström și colab. (1971) afirmă că practic toți bolnavii cu tumori au limfocite sensibilizate specific antitumoral; reactivitatea limfocitelor nu poate fi însă corelată cu stadiul evolutiv al bolii, ea fiind asemănătoare la bolnavii cu tumori evolutive, ca și la cei cu remisiuni sau cu tumori extirpate.

Supravegherea imună. Pornind de la demonstrarea mecanismelor imune antitumorale, Burnet (1971), dezvoltînd o idee a lui Ehrlich din 1909, postulează ideea „supravegherii imune”: sistemul imun al unui organism este capabil de a recunoaște și de a elimina precoce o celulă tisulară care, suferind o mutație, devine neoplazică (v. cap. I, C).

Conform acestei teorii purtătorii unui deficit imun congenital sau cîștigat ar trebui să prezinte un procent crescut de tumori maligne, față de populația normală. Copiii cu deficite imune congenitale, în special cei cu sindrom Wiscott-Aldrich, ataxie-teleangiectazică și sindrom Bloom prezintă neoplazii în peste 10% din cazuri, ceea ce depășește cu mult procentul de la copii normali. Trebuie subliniat însă că marea majoritate a neoplaziilor din acest grup de bolnavi este reprezentată de leucemii și limfoame, deci neoplazii ale sistemului celular al imunității. Mecanismul de producere a acestor proliferări poate să nu fie legat numai de deficitul imun. În unele boli imunodeficitare congenitale s-a descris prezența unor anomalii cromosomiale limfocitare, care, după Louie și Schwartz (1978), pot constitui o explicație a predispoziției la neoplazii în aceste afecțiuni.

La bolnavii cu deficite imune cîștigate și în special la cei supuși la tratamente cronice imunosupresive pentru transplante renale se observă un fenomen asemănător. Din 6 297 de bolnavi la care s-a efectuat transplant renal, 17 au dezvoltat limfoame maligne, marea majoritate de tip histiocitar și cu localizare preferențială în creier și măduva spinării. Explicațiile pot fi multiple și variate: acțiunea cancerigenă a substanțelor imunodepresive, favorizarea infecțiilor virale de tip herpetic și/sau dereglarea răspunsului imun. În această ultimă ipoteză, existența unei stimulări antige-

nice persistente asociată cu o imunodeficiență poate duce la apariția de limfoame maligne, fapt demonstrat experimental. Persistența stimulării antigenice și tulburările de feed-back în reglarea proceselor imune pot fi responsabile de apariția limfoamelor maligne în sindromul Sjögren, precum și în infecțiile cronice cu disglobulinemii (Krueger și colab., 1971).

Reacții care favorizează creșterea tumorală. În cadrul relațiilor gazdă—tumoră s-au descris o serie de mecanisme care protejează celula tumorală și care induc fenomenul de „scăpare” a tumorii. Kaliss a fost unul dintre primii autori care a studiat acest fenomen, vorbind chiar de o amplificare („enhancement”) a creșterii tumorale. Astăzi aceste mecanisme sînt universal recunoscute, dar nu și complet elucidate. La procesele imune care pot favoriza creșterea tumorală participă, după Alexander (1976), atît inhibiții centrale, cît și efectoare ale răspunsului imun.

Inhibiția centrală a răspunsului imun consideră posibilă existența unei toleranțe imune genetice sau dobîndite în dezvoltarea tumorilor. S-a demonstrat însă la șoarece existența unui răspuns imun antitumoral, infirmînd ipoteza toleranței imune (Hollis și colab., 1974).

A fost incriminată de asemenea paralizia imună ca factor favorizant al creșterii tumorale. Trebuie însă menționat că, la om, în marea majoritate a cazurilor s-au pus în evidență existența de reacții antitumorale; iar energia care apare în formele generalizate ale bolii canceroase este o consecință și nu o cauză a dezvoltării tumorale.

Inhibiția ramurii efectoare a răspunsului imun se bazează pe existența unor regiuni anatomice care nu sînt accesibile mecanismelor efectoare ale răspunsului imun. În aceste regiuni infecțiile microbiene se dezvoltă neinfluențate de răspunsul imun. De asemenea, s-a constatat că nu există o distribuție egală a celulelor citotoxice, ele apărînd numai trecător în limfă (Grant și colab., 1974).

În 1962, Kaliss a demonstrat că serul imun specific are o acțiune de potențare a creșterii tumorale, iar serul purtătorilor de tumori este capabil de a inhiba *in vitro* acțiunea citotoxică a limfocitelor sensibilizate. Hellström și colab. (1969) au emis ipoteza *anticorpilor blocanți*, care pot îmbrăca celula țintă, scoțînd-o astfel de sub acțiunea factorilor celulari citotoxici. În 1974, aceiași autori implică în acțiunea blocantă complexe antigen—anticorp. Aceste teorii nu sînt susținute de faptul demonstrat că și serul animalelor agamaglobulinemice conține factori blocanți. Cercetarea prezenței complexelor antigen—anticorp în singele bolnavilor cu hemopatii maligne a dat rezultate contradictorii: Sodomani și colab. (1979) găsesc o corelație între prezența de CI și evoluția bolii, în timp ce Heier și colab. (1979) nu găsesc nici o corelație între acești parametri.

Alte ipoteze implică drept factori blocanți antigenele solubile, care sînt capabile de a inhiba atît imunitatea anticorpică, cît și cea celulară (Currie și Basham, 1972). Aceste antigene apar în circulație fie prin eliminare spontană fie ca urmare a autolizei celulelor tumorale. Ele ar forma în jurul celulelor neoplazice o atmosferă care le poate „camufla” față de mecanismele de apărare ale organismului-gazdă. Eliminarea spontană de antigen solubil de către celulele tumorale a putut fi pusă în evidență *in vitro* și autorii au găsit o bună corelație între cantitatea de antigen solubil eliminat și capacitatea de metastazare a celulelor tumorale respective.

S-a demonstrat însă că nu numai anticorpii pot avea efect de potențare a creșterii tumorii, ci și limfocitele. În sisteme experimentale, s-a demonstrat că limfocitele splenice sensibilizate, autologe sau singenice pot favoriza *in vitro* creșterea celulelor tumorale. La om, în culturi de celule de leucemie acută mieloblastică, unele limfocite izologe normale pot potența creșterea celulelor maligne, în timp ce altele o inhibă (Berceanu și Gociu, 1973).

La șoarecii purtători de tumori experimentale s-a demonstrat prezența unor celule capabile să inhibe răspunsul imun antitumoral. Aceste celule, prezente în splina și ganglionii animalelor purtătoare de tumori, sînt evidențiable în fazele de creștere a tumorilor și scad pînă la dispariție în perioadele de remisiune sau după îndepărtarea chirurgicală a tumorilor. Aceste celule supresoare ale răspunsului imun nu aparțin unui singur tip celular. Ele pot fi macrofage (Kirchner și colab., 1976) sau să aparțină unei subpopulații de limfocite T (Border și Waldmann, 1978). Acțiunea limfocitelor supresoare pare a fi controlată de zona I—J a sistemului H-2 de la șoarece, iar acțiunea supresoare a macrofagelor pare legată de sintetizarea de prostaglandine.

Cercetările la om au pus în evidență prezența de limfocite T supresoare în sângele circulant la 4 din bolnavi cu osteosarcom. Din cei 4 bolnavi cu celule supresoare, 3 prezentau metastaze (Yu și colab., 1977).

Trebuie menționat că acțiunea supresoare a tuturor acestor celule a fost demonstrată numai *in vitro* sau în sisteme experimentale, fiind încă dificilă afirmarea rolului lor în dezvoltarea tumorilor umane.

Influența tumorii asupra sistemului imun al organismului gazdă. Cercetările clinice și experimentale au demonstrat că dezvoltarea tumorală produce o scădere a capacității imune a organismului gazdă, scădere deosebit de evidentă în neoplaziile sistemului limfoid și prezentă în fazele avansate ale tuturor tumorilor maligne.

În *proliferările celulelor limfoide de tip B* (leucemie limfatică cronică, limfoame, mielom multiplu, boală Waldenström) este deprimat pe prim plan răspunsul umoral anticorpice de tip primar. Dacă explicația este destul de clară pentru leucemia limfatică cronică și chiar în limfoame, unde avem de a face cu o proliferare de limfocite B nereactive la stimuli specifici și nespecfici, mai dificil de înțeles este mecanismul inhibiției umorale în mielomul multiplu. În această afecțiune, limfocitele B circulante nu au caracter malign și totuși sinteza de imunoglobuline este scăzută. Limfocitele B circulante ar sintetiza, ca și plasmocitele proliferate tumoral, tot imunoglobulină patologică mielomatoasă lipsită de proprietăți antigenice. Există unele cercetări experimentale care tind să arate că celulele mielomatoase elimină în circulație molecule de RNA informațional, capabile de a induce în limfocitele B normale sinteza de Ig patologice (Currie și Alexander, 1974). Alți autori (Border și Waldmann, 1978) au demonstrat prezența de celule supresoare de tip non-I (macrofage și alte celule diferite), care par să joace și ele un rol în deficitul umoral din mielomul multiplu.

În *boala Hodgkin* s-a pus în evidență existența unui deficit imun celular, manifestat prin întârzierea reacției homogrefei de piele, precum și prin scăderea reacțiilor imune tardive secundare (negativarea intrader-

moreacțiilor la PPD, la candida etc.) și primare (lipsa de răspuns imun la DNCB). Testul de transformare blastică a limfocitelor *in vitro* la PHA este slab. Cercetări recente (Hillinger și Herzig, 1978) au revelat prezența de celule supresoare (T și macrofage) în singele bolnavilor cu boală Hodgkin. Există unele date preliminare asupra codificării genetice a acestui mecanism supresor, fiind restrâns numai la produsele asociate cu regiunea HLA-D (Engelman și colab., 1978).

Modificări de imunitate, în special de tip celular, au fost descrise într-o mare varietate de tumori solide, modificări prezente în special în fazele avansate de boală. O explicație a acestor modificări este oferită de demonstrarea prezenței de celule supresoare în singele acestor bolnavi, celule de cele mai multe ori de tip macrofagic și rareori limfocite (Zembala și colab., 1977). S-a demonstrat că una din substanțele prin care macrofagul își exercită acțiunea supresoare este prostaglandina E_2 (Goodwin și colab., 1977). Există însă și celule tumorale care au capacitatea de a sintetiza prostaglandine (Easty, 1977). Administrarea de indometacină, inhibitoare a prostaglandin-sintetazei, poate reface răspunsul imun la animalele de experiență și poate normaliza *in vitro* răspunsul blastogenic al limfocitelor la unii bolnavi cu boală Hodgkin.

În *bolile proliferative ale sistemului limfohistiocitar*, în general, și în leucemia limfatică cronică, în special, pot apărea o serie de boli autoimune, reprezentate în primul rând de anemia hemolitică autoimună (v. cap. VII, H). De asemenea, mai pot apărea trombocitopenii cu caracter autoimun. Apariția acestor afecțiuni autoimune poate fi legată de modificarea mecanismelor de feed-back, cu proliferarea de clone celulare interzise sau chiar patologice.

S-au mai comunicat asocieri de boli maligne ale sistemului limfohistiocitar cu boli de collagen, în proporții mai mari decât în populația normală.

În ultimii ani, mai ales după tratamente intensive, se constată din ce în ce mai frecvent asocierea unei a doua neoplazii la bolile maligne ale sistemului hemo- și limfopoietic. În patogenia acestor complicații se pot incrimina atât modificările reacțiilor imune, cât și tratamentul specific (iradiant și/sau citostatic), care are proprietăți mutagene, cancerigene.

C. Imunoterapia anticanceroasă

Plecînd de la constatarea unei antigenicități tumorale specifice și a existenței unei reacții imune a gazdei contra tumorii, s-au încercat, atât experimental, cât și clinic, numeroase tratamente avînd drept scop potențarea răspunsului imun antitumoral. Trebuie subliniat însă că nici o reacție imună nu poate controla o tumoră bine dezvoltată, deoarece asemenea reacții nu acționează efectiv decât pe un număr redus de celule neoplazice, număr care probabil variază de la tumoră la tumoră și este în jur de 10^5 celule. Din aceste motive, astăzi nu se poate vorbi decât de o terapie combinată: tratament chirurgical, iradiant și/sau citostatic în vederea scăderii cit mai importante a volumului tumoral și apoi tratament imun.

În mare, metodele imune de tratament sînt imunoterapia adoptivă și imunoterapia activă.

Imunoterapia adoptivă. Prin această metodă se încearcă efectuarea unui transfer de anticorpi sau celule citotoxice de la un donor sensibilizat la un primitor purtător de aceeași tumoră.

Transferul de anticorpi a dat unele rezultate în neoplaziile experimentale, mai ales în leucemiile cu virusuri RNA. La om, încercările efectuate au fost decepționante. În ultimul timp însă, această metodă de tratament a intrat într-o nouă fază experimentală, încercându-se legarea anticorpilor specifici anticelulă tumorală la agenți citotoxici variați (substanțe organice, substanțe radioactive, toxine biologice, enzime), cu scopul de a obține o selectivitate a acestor substanțe pentru celula neoplazică, evitându-se concomitent lezarea celulelor normale. În patologia umană s-a întrebuițat elorambueil legat cu anticorpi specifici în tratamentul melanomului malign, cu rezultate încurajatoare (Ghose și colab., 1976).

Transferul de celule potențial citotoxice s-a făcut atât prin grefe de măduvă osoasă și concentrate leucocitare totale, cât și prin limfocite izolate. La animale s-au obținut unele rezultate prin grefele de măduvă osoasă, dar rezultatele la om au fost decepționante. La bolnavii cu leucemii acute limfoide, administrarea de măduvă sau limfocite normale, recoltate de la frați histocompatibili, este urmată uneori de recăderi foarte rapide, ca urmare a leucemizării limfocitelor normale introduse în scop terapeutic.

Pornind de la ipoteza că practic limfocitele oricărui bolnav cu cancer sînt sensibilizate față de propria tumoră, s-a încercat reintroducerea de limfocite autologe, după aplicarea unui tratament tumoricid.

În imunoterapia pasivă s-a încercat de asemenea introducerea de RNA specific imun, obținut din țesut limfoid sensibilizat. Metoda a dat unele inhibiții ale creșterii tumorale în tumori experimentale.

O altă metodă de tratament experimentală este inocularea de *factor de transfer*, substanță produsă de limfocitele T sensibilizate (v. cap. II, A) și care ar avea proprietatea de a activa imunitatea celulară specifică și anume citotoxicitatea mediată de limfocitele T, hipersensibilitatea cutanată de tip tardiv, fenomenele de peripoleză a limfocitelor față de celulele tumorale țintă. Prin această metodă s-au comunicat unele rezultate terapeutice în sarcoame osteoblastice (Fudenberg, 1976); rezultatele trebuie însă analizate cu multă atenție, întrucît unele dintre aceste sarcoame sînt sensibile la citostatice.

Imunoterapia activă are drept scop mărirea reacției gazdei față de tumoră. Această reacție nu este eficientă fie pentru că tumoră nu este suficient de antigenică, fie că în reacțiile imune predomină fenomenele care favorizează procesele de creștere tumorală.

Excizia chirurgicală, tratamentul celor mai multe neoplasme umane, este de asemenea și o metodă de potențare imună. Scăderea de volum a masei antigenice tumorale, precum și eventuala îndepărtare a mecanismelor supresoare, favorizează procesele imune active antitumorale.

Imunoterapia specifică are drept scop creșterea antigenicității tumorii prin vaccinări cu celule neoplazice. Primele încercări cu aceste vaccinări au fost efectuate încă din 1909, dar numai în ultima decadă ele au fost introduse pe scară mai mare în patologia umană. Mathé (1976) a efectuat vaccinări cu celule leucemice și BCG la copii cu leucemie acută limfoblastică, după inducere de remisiuni complete prin chimioterapie. Vaccinările au avut drept rezultat prelungirea duratei medii de remisiune.

Ulterior, Powles (1976) introduce vaccinările cu celule leucemice și BCG la bolnavi cu leucemie mieloidă acută intrați în remisiune, tratament ce dublează durata remisiunilor.

Pentru creșterea capacității antigenice a celulelor tumorale întrebuințate pentru vaccinări s-a încercat tratarea lor cu neuraminidază, enzimă ce îndepărtează acidul sialic de pe membrana celulară. La om s-a încercat la bolnavi cu leucemie acută mieloblastică vaccinarea cu celule leucemice tratate cu neuraminidază, rezultatele fiind promițătoare. S-au făcut și unele încercări de vaccinare în neoplasme solide, ca cele de cap și gât, cancer bronșic, dar experimentele sînt de scurtă durată și nu sînt încă concludente.

Imunoterapia activă nespecifică se bazează pe stimularea nespecifică a sistemului imun. Metoda cea mai frecvent întrebuințată este vaccinarea cu BCG. Aceste vaccinări, efectuate la animale în perioada de latență a unei infecții cu virus oncogen, scad incidența apariției tumorilor.

În patologia umană, BCG a fost întrebuințat în diferite forme de neoplasme, singur sau asociat cu vaccinări cu celule tumorale. Rezultatele din leucemiile acute au fost expuse anterior. Introducerea vaccinărilor cu BCG la bolnavii cu limfoame ne Hodgkiniene pare a prelungi remisiunile obținute prin tratamentele citostatice (Sokal și colab., 1974).

Rezultate bune au mai fost comunicate în melanoamele maligne, unde vaccinările cu BCG în asociere cu tratamentul cu dicarbazonă dă o prelungire substanțială a remisiunilor (Gutterman și colab., 1976).

În cancerele de sîn și cele bronșice s-au încercat vaccinări cu *Corynebacterium parvum*, obținîndu-se prelungiri ale remisiunilor și supraviețuirilor. În cancerele de piele, imunoterapia cu BCG poate da rezultate foarte bune, care merg de la regresii tumorale pînă la vindecări (Klein și colab., 1976).

În ultimul timp s-a încercat efectuarea de vaccinări cu MER-BCG, un extract metanolic din bacilul Calmette Guérin. Această substanță ar avea același efect, de stimulator nespecific, necesitînd doze mai mici de aplicare.

În cadrul imunoterapiei nespecifice trebuie menționat și tratamentul cu levamisol. Această substanță antihelmintică pare să aibă proprietăți imunomodulatoare prin activarea limfocitelor T, formatoare de rozete E.

Pînă în prezent nu s-au precizat definitiv locul și rolul imunoterapiei în tratamentul tumorilor, deoarece nu sînt cunoscute suficient mecanismele imune și neimune ce intervin în creșterea tumorală. Cunoașterea mai aprofundată a balanței între mecanismele efectoare și supresoare ale răspunsului imun antitumoral, ca și influența pe care o pot avea stimulările imune active asupra uneia sau alteia dintre cele două componente, ne vor da indicații asupra aplicării unei imunoterapii mai eficiente.

Ulterior, Powles (1976) introduce vaccinările cu celule leucemice și BCG la bolnavi cu leucemie mieloidă acută intrați în remisiune, tratament ce dublează durata remisiunilor.

Pentru creșterea capacității antigenice a celulelor tumorale întrebuințate pentru vaccinări s-a încercat tratarea lor cu neuraminidază, enzimă ce îndepărtează acidul sialic de pe membrana celulară. La om s-a încercat la bolnavi cu leucemie acută mieloblastică vaccinarea cu celule leucemice tratate cu neuraminidază, rezultatele fiind promițătoare. S-au făcut și unele încercări de vaccinare în neoplasme solide, ca cele de cap și gât, cancer bronșic, dar experimentele sînt de scurtă durată și nu sînt încă concludente.

Imunoterapia activă nespecifică se bazează pe stimularea nespecifică a sistemului imun. Metoda cea mai frecvent întrebuințată este vaccinarea cu BCG. Aceste vaccinări, efectuate la animale în perioada de latență a unei infecții cu virus oncogen, scad incidența apariției tumorilor.

În patologia umană, BCG a fost întrebuințat în diferite forme de neoplasme, singur sau asociat cu vaccinări cu celule tumorale. Rezultatele din leucemiile acute au fost expuse anterior. Introducerea vaccinărilor cu BCG la bolnavii cu limfoame nehodgkiniene pare a prelungi remisiunile obținute prin tratamentele citostatice (Sokal și colab., 1974).

Rezultate bune au mai fost comunicate în melanoamele maligne, unde vaccinările cu BCG în asociere cu tratamentul cu dicarbazonă dă o prelungire substanțială a remisiunilor (Gutterman și colab., 1976).

În cancerele de sîn și cele bronșice s-au încercat vaccinări cu *Corynebacterium parvum*, obținîndu-se prelungiri ale remisiunilor și supraviețuirilor. În cancerele de piele, imunoterapia cu BCG poate da rezultate foarte bune, care merg de la regresii tumorale pînă la vindecări (Klein și colab., 1976).

În ultimul timp s-a încercat efectuarea de vaccinări cu MER-BCG, un extract metanolic din bacilul Calmette Guérin. Această substanță ar avea același efect, de stimulator nespecific, necesitînd doze mai mici de aplicare.

În cadrul imunoterapiei nespecifice trebuie menționat și tratamentul cu levamisol. Această substanță antihelmintică pare să aibă proprietăți imunomodulatoare prin activarea limfocitelor T, formatoare de rozete E.

Pînă în prezent nu s-au precizat definitiv locul și rolul imunoterapiei în tratamentul tumorilor, deoarece nu sînt cunoscute suficient mecanismele imune și neimune ce intervin în creșterea tumorală. Cunoașterea mai aprofundată a balanței între mecanismele efectoare și supresoare ale răspunsului imun antitumoral, ca și influența pe care o pot avea stimulările imune active asupra uneia sau alteia dintre cele două componente, ne vor da indicații asupra aplicării unei imunoterapii mai eficiente.

Bibliografie

AARDEN L. A., LAKMAKER F., DE GROOT E. R. și colab., 1975, *Scand. J. Rheumat.*, suppl. 11, 12. ABRAMSEN T. G., FROLAND S., NATUIG J. B., 1978, *Scand. J. Immunol.*, 7, 81. ADAM C., MOREL-MAROGER L., RICHET G., 1973, 3, 334. ADAMS D. D., 1977, în *Immunology in medicine*, sub red. E. J. HOLBOROW și W. G. REEVES, Academic Press, Londra, p. 373. ADAMS D. D., FAS-
TIER E. N., HOWIE J. B., et al., 1974, *J. Clin. Endocr. Metab.*, 39, 826. ADAMS D. D., DIR-
MIKIS S., DONIACH D. și colab., 1975, *Lancet*, 1, 1 201. AGNELLO V., 1976, în *Manual of clinical
immunology*, sub red. N. ROSE și H. FRIEDMAN, Am. Soc. Microbiol., Washington D. C., p. 699.
AGNELLO V., KOFFLER D., KUNKEL G., 1973, *Kidney Int.*, 3, 90. AKIZUKI M., POWERS R., HOL-
MAN H. R., 1977, *J. Clin. Invest.*, 59, 264. ALARÇON-SEGOVIA D., FISHBEIN E., GARCIA-ORTIGOZA
E., ESTRADA-PANA S., 1975, *Lancet*, 1, 363. ALEXANDER P., 1976, în *The immune system*, sub
red. M. J. HOBART și I. McCONNELL, Blackwell Scient. Publ., Oxford, p. 296. ALLEN B. R., REEVES
W. G., 1977, în *Immunology in medicine*, sub red. E. J. HOLBOROW și W. G. REEVES, Academic
Press, Londra, p. 781. ALLISON A. C., 1974, în *Immunological tolerance*, sub red. D. H. ZATZ și
B. BENACERRAF, Academic Press, New York, p. 25. ALKJAERSIG M. K., FLECHTER A. P., LEWIS
M. L. și colab., 1976, *Kidney Int.*, 10, 319. ALMEIDA J. D., RUBENSTEIN D., STOTT E. J., 1971,
Lancet, 2, 1 225. ALPER C. A. ABRAMSON N., JOHNSTON R. B., JANDL J. H., 1970, *J. Clin. Invest.*,
49, 1 975. ALSPAUGH M. A., TALAL N., TAN E. M., 1976, *Arthritis Rheum.*, 19, 216. ALVORE R. C.,
HSU P. C., THORN R., 1974, *Arch. Neurol.*, 30, 216. ANDERSON C. I., ROSE N. R., 1971, *J. Immunol.*,
107, 1 341.

BAGDADE J. D., STEWARD M., 1976, *Clin. Res.*, 110, 1 455. BALDWIN D. S., GLUCK M. C.,
LOWENSTEIN J. și colab., 1977, *Am. J. Med.*, 62, 12. BALLEST J. J., INSEL R., MERLER E., ROSEN F.
S., 1976, *J. exp. Med.*, 143, 1 271. BALLOW M., SCHIRA J. E., HARDEN L. și colab., 1975, *J. Clin.
Invest.*, 56, 703. BARON S., DIANZANI F., 1977, *Tex. Rep. Biol. Med.*, 35, 10. BAYER A. S., THE-
OPILOPOUS A. N., EISENBERG R., DIXON F. J., GUZE L. B., 1976, *N. Engl. J. Med.*, 295, 1 500.
BEAUCHER W. N., GARMAN R. H., CONDEMI J. J., 1977, *N. Engl. J. Med.*, 296, 982. BEIRNE G.
J., KOPP W. L., ZIMMERMAN S. W., 1973, *Arch. Int. Med.*, 132, 261. BELL C. A., ZWICKER H.,
SACKS H. J., 1973, *Am. J. Clin. Path.*, 60, 903. BENVENISTE J., HENSON P. M., COHRANE
C. J., 1972, *J. exp. Med.*, 136, 1 356. BERCEANU ȘT., 1964, în *Probleme de hepatologie*, Edit.
Medicală, București, p. 58; 1967, *Sistemul reticulo-endotelial*, sub red. ȘT. BERCEANU, M.
GOGIU, P. GROZEA, Edit. Medicală, București, p. 117; 1968, în *Imunologie și imunopatologie*,
sub redacția I. MESROBEANU și ȘT. BERCEANU, Edit. Medicală, București, p. 357, 487, 507 și 531;
1971, *Microbiol., Parazitol., Epidemiol.*, 1, 77; 1975, în *Imunobiologie, imunochimie, immuno-
patologie*, sub red. I. MESROBEANU și ȘT. BERCEANU, Edit., Academiei, București, p. 232, 249,
293, 302, 307, 388, 398, 433; 1977, *Hematologie clinică*, Edit. Medicală, București, p. 306 și
584. BERCEANU ȘT., SĂSĂRMAN M., IONĂȘESCU R., 1958, *Med. Int.*, 8, 1167. BERCEANU ȘT.,
DEGERATU T., 1959, *Med. Int.*, 4, 537. BERCEANU ȘT., ILIESCU M., RADU I., HERGOT L., 1962,
Simp. „Hepatita cronică consecutivă hepatitei epidemice” -- rezumate, București, p. 32. BERCEA-
NU ȘT., ILIESCU M., RADU I., HERGOT L., 1963, *Arch. roum. Path. Exp. Microb.*, 22, 417.
BERCEANU ȘT., POPESCU I. GR., GOGIU M., 1965, în *Volum omagial acad. N. Gh. Lupu*, Edit.
Academiei, București, p. 577. BERCEANU ȘT., RĂILEANU I., MOMICEANU D., 1966, *Rev. roum.
Méd. Int.*, 3, 305. BERCEANU ȘT., GOGIU M., RĂILEANU I., 1969, în *Biologia celulelor sistemului
limfo-reticulo-hematopoietic*, Edit. Academiei, București, p. 105. BERCEANU ȘT., GOGIU M.,
1973, *Rev. roum. Méd. Int.*, 10, 75. BERCEANU ȘT., MARINESCU-HALUNGA S., GHEORGHIU M.,
GOGIU M., 1973, în *11-th Meeting of the International Society Hematology, Abstracts*, Praga, p.

- J. Cancer, 33, 137. TEILUM G., 1961, Acta Med. Scand., suppl. 425, 14. TEODORESCU P., BERCEANU S., HERGOT L., 1961, Conferința Națională de hematologie, Rezumate, București, p. 193. THOMAS H. G., MAC SWEEN R. N., WHITE R. G., Lancet, 2, 1 288. TOMAZIC V., ROSE M. R., 1975, Clin. Immunol. Immunopath., 4, 511. THOMSON R. A., WHITE R. H. R., 1973, Lancet, 2, 679. TRIGER D. R., ALP M.H., WRIGHT R., 1972, Lancet, 1, 60. TUNG K. S. K., BLACK W. C., 1975, Lab. Invest., 32, 698.
- URBASZEK W., ASCHERMAN I., TAUTENHAHN B., 1970, Ges. Inn. Med., 25, 795. UTERMÖHLEN W., ZABRISKIE J. B., 1973, J. exp. Med., 138, 1 591. UTSINGER P. D., 1976, Arth. Rheum., 19, 88.
- VALLOTA E. H., FORRISTAL J., SPITZER R. E., 1970, J. exp. Med., 131, 1 306. VALLOTA E. H., GÖTZE O., SPIEGELBERG H. L., 1974, J. exp. Med., 139, 1 249. VAN DE PUTTE B. A., DE LA RIVIERE G. B., VAN BREDA VRIESMAN P. J., 1974, Immunol., 290, 1 165. VERNACE S. J., PARONETTO F., SCHAFFNER F., 1971, Gastroenterol., 60, 182. VERNIER R. L., RESNICK J. S., MAUER S. M., 1975, Kidney Int., 7, 221. VLĂDUȚIU A. O., ROSE N. R., 1971, J. Immunol., 106, 1 139.
- WAKSMAN B. H., 1965, Ann. N. Y. Acad. Sci., 244, 299. WALDENSTROM J., 1962, Progr. Allergy, 6, 320. WALDMAN T. A., BRODER S., BLAESER M., 1974, Lancet, 11, 609. WALLACE M., LEET G., ROTHVELL P., 1974, Austr. N. Z. J. Med., 4, 192. WARD P. A., HILL J. H., 1970, J. Immunol., 104, 535. WARREN H. S., WEIDANZ W. P., 1976, Europ. J. Immunol., 6, 816. WEED R. I., 1970, Am. J. Med., 49, 147. WEIGLE W. O., 1967, Immunol., 13, 241; 1975, Adv. Immunol., 21, 87. WEINER W., VOS G. H., 1963, Blood, 22, 606. WEISSMANN G., ZURIER R. B., SPIELER P. J., GOLDSTEIN I. M., 1971, J. exp. Med., 134, 149. WEISSMANN G., ZURIER R., HOFFSTEIN S., 1972, Am. J. Path., 68, 539. WELSH R. M., COOPER N. R., JENSEN F. C., 1975, Nature, 257, 612. WESTBERG N. G., SIMMONS R. L., RAJL L. și colab., 1971, Transplant., 12, 464. WILLIAMS B. D., CLARKSON A. R., GROVES R. J., LESSOF M. M., 1975, J. Immunol. Method., 7, 219. WILSON C. B., DIXON F. J., 1970, J. Immunol., 105, 279; 1971, J. exp. Med., 134, 7; 1973, Kidney Int., 3, 74 și 1974, 5, 389. WILSON C. B., EVANS A. S., DIXON F. J., GLASSOCK R. J., 1973, Clin. Immunol. Immunopath., 2, 121. WINCHESTER R. J., AGNELLO V., KUNKEL H. G., 1970, Clin. exp. Immunol., 6, 689; 1971, J. exp. Med., 134, 236. WINKELSTEIN A., RODMAN P. G., HEILMAN D. J., 1972, 31, 126. WOODROFFE A. J., WILSON C. B., 1977, J. Immunol., 118, 1 178.
- YAHARA I., EDELMAN G. M., 1975, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S., 72, 1 579. YU. A., WATTS H., JAPPÉ N., PARKMAN R., 1977, N. Engl. J. Med., 297, 121. YU D. T., PETER J. B., 1974, Sem. Arthr. Rheum., 4, 25.
- ZABRISKIE J. B., HSU K. C., SEEGAL B. C., 1970, Clin. exp. Immunol., 7, 147. ZABRISKIE J. B., UERMÖHLEN V., READ S. E., FISCHETTI V. A., 1973, Kidney Int., 3, 100. ZEMBALA M., MYTAR B., POPIELA T., 1977, Int. J. Cancer, 19, 605. ZEYA H. I., SPITZNAGEL J. K., 1968, J. exp. Med., 127, 927. ZIFF M., 1973, Feder. Proc., 32, 131. ZIFF M., GRIBETZ H. J., LOSPALLUTO J., 1960, 39, 405. ZUBLER R. H., LANGE G., LAMBERT P. H., MIESCHER P. A., 1976, J. Immunol., 116, 232. ZUBLER R. H., NYDEGGER U., PERRIN L. H., 1976, J. Clin. Invest., 57, 1 308.

Index alfabetic

- ACI — v. anticorp anti-celulă insulară
 Acid hipotelic — 133
 Adjuvant — 59, 121, 158
 Afinitate — 102, 149
 Agamaglobulinemie — 97, 110, 130, 173, 187
 Agent imunosupresiv — 14, 228, 310
 AIHAI — v. anemie hemolitică autoimună
 Aloantigen — 34, 58, 63, 116
 Alogrefă — 123, 138
 Alotip — 72, 75
 AMP ciclic — 108, 115
 Anafilaxie — 107
 Anafilatoxină — 93, 94, 96, 99, 110
 Anemie hemolitică autoimună — 99, 262
 Anergie postvirală — 127, 205, 237
 Angită imună — 254
 Anticorp (v. și imunoglobulină) — 11, 139, 142
 — anti-celulă insulară — 298
 — blocant — 147, 316
 Antigen — 11, 57
 — bacterian — 132
 — de histocompatibilitate — 28, 76, 77, 137
 — de transplantare — 29, 63, 140
 — DS — 29, 140, 143
 — Forssman — 59
 — heterofil — 59
 — Ia — 29, 41, 47
 — DL — 29, 140, 143
 — Lyl — 34
 — sechestrat — 169, 233, 235, 271, 285
 — Thy-1 — 34
 — timus-dependent — 61, 102
 — timus-independent — 53, 61, 102
 — TL — 30
 — tumoral — 63, 145, 311
 Aplasmocitoză — 189
 Aplazie timică — 47, 110, 113, 174, 192
 Arie paracorticală — 17, 113, 138
 Arterită imună — 255, 259
 Artrită reumatoidă — 96, 99, 216, 255
 Astm — 90, 106, 202
 Ataxie teleangiectazică — 198
 Autoantigen — 58, 158, 235
 Bacterioză — 131
 Boală Addison — 296
 — alogenică cronică — 143
 — de colagen — 238
 — Hurler — 259
 — prin complex imun — 170, 229
 — a răspunsului imun — 169
 — „runt” — 143
 — a toleranței imune — 172
 Bonetă — 46
 Calea alternativă — 94
 — clasică — 91
 Cancer cervical — 148
 — de sân — 149
 Candidoză — 210
 Capacitate bactericidă — 25
 — coloidopexică — 25
 Carcinom hepatocelular — 148
 — nazofaringian — 147
 Cardită reumatică — 223
 Celulă de memorie — 45, 105
 — K — 48, 107, 110, 129, 139, 141
 Chemotaxie — 93, 94
 CI — v. complex imun
 Cistroni V și C — 74, 75
 Citoliză imună — 95, 109
 — prin complement — 109
 Clase de Ig — 65, 69, 86
 Clasificarea Gell-Coombs — 106, 111, 118, 179, 224
 Clonă inactivă — 289
 — interzisă — 22, 235, 270
 Colagenoză vasculară — 238, 262
 Complement — 90, 303
 Complex imun — 64, 96, 129, 153, 174, 213
 — major de histocompatibilitate — 27, 34, 41, 48, 168
 Componentă secretorie — 84, 89
 Conglutinare — 97
 Cooperare celulară — 35, 103, 115, 167
 Crioglobuline — 96, 170, 245, 307
 Cultură limfocitară mixtă — 35, 139

- Deficit imun — 143, 145, 177, 182, 184
 — — celular — 130, 184
 — — combinat — 174, 184, 192
 — — funcțional — 190
 — — izolat — 177
 — — macrofagie — 175
 — — prin proliferare malignă — 176
 — — secundar — 237
 Dermatită de contact — 123
 Dermatomiozită — 262
 Determinant antigenic — 57, 65, 104
 Disgamaglobulinemie — 185
 DM — v. dermatomiozită
 Domeniu — 69
 EAE — v. encefalită acută experimentală
 Ecotaxe — 17
 Edem angioneurotic ereditar — 96
 Efect alogenic — 104, 116, 158
 Encefalită acută experimentală — 279
 Encefalopatie hemoragică acută — 282
 Encefalomielită diseminată acută — 279
 Endocrinopatie imună — 286
 Endotoxină — 132
 Enzimă lizosomală — 97, 126
 — restrictivă — 80, 81
 Eteroantigen — 58
 Exotoxină — 132
 Factor activator al limfocitelor — 56
 — blocant — 157, 316
 — chemotactic — 39, 51
 — de activare a macrofagelor — 33, 121, 126
 — de înarmare a macrofagului — 39, 141
 — de transfer — 38, 56, 124, 319
 — inhibitor al migrării — 39, 120, 124
 — Kern — 71
 — mitogen — 38, 125, 140
 — reumatoid — 129, 218, 247, 250, 307
 Fagocitoză — 51
 Febră reumatoidă — 255
 Fenomen Arthus — 62, 102, 111, 216, 220
 — Sanarelli-Schwartzman — 133, 217
 — Todd — 73
 FR — v. factor reumatoid
 Fragment Fc — 67
 Gamopatie monoclonală — 177
 Genă C_H — 44
 Genă I_r — 27, 40, 42, 117, 295
 — V — 23, 44
 Glomerulonefrită — 99, 112, 129, 143, 153, 216, 228
 Granulomatoză Wegener — 208, 254, 257
 Grefă — 137
 Grup de activare — 93
 — — atac — 94
 Haptenă — 57, 104, 123
 Helminthiază — 137
 Hemocitopenie autoimună — 232
 Hepatită cronică — 100, 130, 273
 Hibridizare DNA/RNA — 72, 122
 Himeră — 151
 Hipercomplementemie — 99, 305
 Hipergamaglobulinemie — 185
 Hiperplazie limfoidă nodulară — 199
 Hipersensibilitate imediată — 90, 106
 — întârziată — 62, 118
 Hipocomplementemie — 99, 233, 306
 Hipogamaglobulinemie — 200, 210
 Hipoparotidită idiopatică — 300
 Hormon timic — 34
 Idiotip — 23, 74, 76, 104
 Ig — v. imunoglobulină
 IgA — 71, 87, 89, 95, 129
 IgD — 71, 87, 89
 IgE — 71, 87, 90, 107, 137, 217
 IgG — 66, 71, 86, 87, 93, 108
 IgM — 71, 87, 93
 Imunitate — 11
 — adoptivă — 124
 — dobândită indusă — 127
 — — naturală — 127
 — mediată celular — 130, 314
 — pasivă indusă — 127
 — — naturală — 127
 — umorală — 13, 313
 Imunochimie — 11
 Imunocitoaderență — 94, 97
 Imunogen — 57, 152
 Imunogenetică — 13
 Imunogenicitate — 58
 Imunoglobuline — 64, 66, 71, 87
 Imunosupresie — 134, 271, 310
 Imunoterapie activă — 137, 150, 318
 — adoptivă — 319
 — specifică — 151, 319
 Inginerie genetică — 81
 Inhibitor antitripsinic — 77
 Insuficiență ovariană — 300
 Integrarea genelor V și C — 74
 Interferon — 39, 127, 130
 Ipoteza antigenului alterat — 288
 — — sechestrat — 289
 — clonelor inactive — 289
 — dublei recunoașteri — 37
 — germinală — 77
 — selfului alterat — 37
 — somatică — 77
 Izotip — 65, 69, 74

- Lanț H — 67
 — J — 71, 84
 — L — 67, 88, 89
 LATS — 289, 291, 297
 LED — v. lupus eritematos diseminat
 Leucemie acută — 148
 Leishmanioză — 136
 Ligand — 73, 102
 Limfocit ajutător — 33, 35, 104, 106, 117, 141
 — B — 17, 62, 103
 — citotoxic — 33, 36, 49, 116, 139, 140, 296
 — K — v. limfocit citotoxic
 — nul — 47, 131, 314
 — supresor — 33, 37, 106, 117, 155
 — T — 17, 32, 62, 103, 106, 115, 123, 139, 155
 — Th — v. limfocit ajutător
 — Tk — v. limfocit citotoxic
 — Ts — v. limfocit supresor
 — ucigaș — v. limfocit citotoxic
 Limfocitofizie — 173, 177, 193
 Limfokină — 33, 38, 56, 114, 116, 126, 130
 Limfom Burkitt — 147
 Limfotoxină — 39, 147
 Lizosom — 59
 Lupus eritematos difuz — 60, 96, 112, 239
 Macrofag — 14, 50, 103, 130, 150, 208
 — activat — 56, 98, 117, 141
 Marker alotipic — 34, 65, 68, 72
 — anticorp — 65, 74
 — de suprafață — 34, 74
 — idiotipic — 65, 73
 — Inv — 72
 — izotipic — 65, 71
 — Kern — 71
 — Oz — 71
 Mecanisme imune hepatice — 272
 Memorie imunologică — 11, 16, 36, 106, 119, 125
 Mediator histaminic — 96, 108, 215
 Mielom — 66, 85, 87, 107, 317
 Mitogen — 38, 315
 Modelare antigenică — 145
 Monokină — 55
 Mononucleoză infecțioasă — 148
 Mutatie germinală — 22, 32, 74, 77
 — somatică — 22, 78
 Nefroscleroză malignă — 255
 Neuroencefalită experimentală — 278, 282
 Neuropatie demielinizantă — 277
 — imună — 278
 Opsonină — 51, 94, 132
 Organ limfoid central — 170
 — — periferic — 170
 Paludism — 136
 PAN — v. periarterită nodoasă
 Panencefalită sclerozantă — 282
 Papuloză malignă — 255
 Paralimfom — 186
 Paratop — 290
 Parazitoză — 135
 PCE — v. poliartrită cronică evolutivă
 Peace-meal necrosis — 237
 Pelioză reumatismală — 220
 Periarterită nodoasă — 180, 254
 Perioadă de latență — 105, 119
 Petic — 46
 Plasmocit — 45, 83, 196
 Pinocitoză — 46
 — inversă — 84
 PM — v. polimiozită
 Poliartrită cronică evolutivă — 250
 — reumatismală — 250
 Polimialgie reumatică — 259
 Polimiozită — 262
 Proces inflamator — 97
 Proteină Bence-Jones — 66, 68
 Protoplast — 225
 Prostaglandină — 217, 317
 Pseudotoleranță — 153
 Purpură alergică — 220
 — disgamaglobulinemică — 222
 — vasculară — 216, 220
 Purtătorul haptenei — 58, 103, 123
 Radioiodocaptare — 290
 Răspuns imun — 11, 13, 32, 105, 113, 122
 — proliferativ limfocitar — 114, 120
 Reacție grefă contra gazdă — 115, 143, 158
 Receptor de suprafață — 11, 40, 46, 122
 — imunoglobulinic — 46
 — pentru antigen — 40, 45
 — — complement — 46, 97
 — — eritrocite — 40
 — — Fc — 47, 97
 — — MHC — 76, 103, 248, 295
 Recrutare imunologică — 120, 125, 140
 Recunoaștere imună — 21, 65, 125, 141, 149
 Reglunea balama — 67
 — C — 66, 68, 69
 — V — 66, 68, 73
 Respingerea grefei — 109, 138, 142
 Restaurare imună — 211

- Restricție MHC — 117, 118, 130, 141, 150, 153, 295
 Ribonuclează — 59
 RIC — v. radioiodocaptare
 RNA imunogen — 52, 78, 317
 Rozetare — 46, 114
 SCI — v. sistem celular al imunității
 Scizostomiază — 136
 Sclerodermie — 218, 264
 Scleroză în plăci — 282
 Sensibilitate la boală — 30
 SI — v. sistem imun
 Sindrom Bloom — 315
 — Cushing — 297
 — de deficit imun — 182, 184, 192
 — de disgenezie reticulară — 203
 — Di George — 12, 187
 — Goodpasture — 231, 258
 — Henoch-Schönlein — 216, 255
 — Jov — 208
 — Louis-Bar — 199
 — Sjögren — 260, 308
 — Takayashu — 259
 — Wiscott-Aldrich — 198, 206, 210, 315
 Sistem celular al imunității — 165
 — Gm — 72
 Sistem imun — 12, 18, 21, 24, 27, 165, 170
 — limfocitar — 13, 16
 — major de histocompatibilitate — 27, 247
 — mononuclear macrofagic — 13
 — — fagocitar — 14, 24
 — reticulohistiocitar — 24
 — situs de combinare — 64
 Specificitate — 11, 58, 102
 Stimulator tiroidian — v. LATS
 Suprarenalită imună — 297
 Supraveghere imunologică — 143, 149, 165, 315
 Șoc anafilactic — 90, 102, 107, 122
 Teoria celor două semnale — 49
 — rețelei — 23, 165
 — selecției clonale — 21, 65
 — unui singur semnal — 49
 Testul Bloom — 121
 Timocit — 34, 115
 Timom — 201, 317
 Timopoietină — 34
 Tiroglobulină — 295
 Tiroidită autoimună — 99, 288, 294
 Tirotxicoză — 289
 Toleranță imunologică — 14, 16, 20, 151, 169, 286
 Tolerogen — 14, 58, 152
 Toxoplasmoză — 137
 Transcripție inversă — 54, 78
 Transfer adoptiv — 124
 Transformare blastică — 109
 Transplantare — 137
 Tripanozomiază — 136
 Unitate de recunoaștere — 91
 Vascularită imunologică — 96, 216, 222
 Viropexie — 128
 Wire loop — 178, 216, 239, 247
 Xenogrefă — 138
 Zahar imunodominant — 60
 Zonă timus-dependentă — 17, 123
 — timus-independentă — 17
 — hipervariabilă — 73, 80, 291

ȘTEFAN BERCEANU, EUGENIU PĂUNESCU
Biologia și patologia imunității
Biology and pathology of immunity
 Editura Academiei, București, 1981, 336 p.

Contents

First part

<i>BIOLOGY OF THE IMMUNE RESPONSE</i> Eug. Păunescu	9
---	---

I.

The immune system	11
A. Concept of immune system	12
1. The mononuclear phagocytic system	14
2. The lymphoid system	16
B. Phylogenetic and ontogenetic development of the immune system	18
C. The immune system as an integrated functional system	21
1. The clonal selection theory	21
2. The network theory	23
D. Immune system and the reticulo-histiocytary system	24
E. Immune system and the major histocompatible complex	27

II.

Elements involved in the immune response	32
A. T lymphocytes	32
B. B lymphocytes	44
C. Macrophages	50
D. Antigens	57
E. Immunoglobulins	64
1. Structure of Ig molecule	66
2. Synthesis and metabolization of Ig molecule	76
3. Principal classes of Ig	86
F. The complement system	90
1. Classical way of complement activation	91
2. Alternative way of complement activation	94
3. Immunological events with complement participation	95
4. Biosynthesis of complement components	98
5. Pathology of the complement system	99

III.

Principal types of immune response	101
A. Antibody mediated immune response	101
B. Antibody mediated hypersensitivity	106

1. Anaphylactic reactions	107
2. Antibody-dependent cytotoxic reactions	109
3. Reactions of the Arthus type	111
C. Cell mediated immune response	113
D. Delayed hypersensitivity	118
E. Immune response in infectious diseases and parasitosis	126
F. Immune response in transplantation	137
G. Immune response in malignant processes	144
H. Immunological tolerance	151
Bibliography	159

Second part.

PATHOLOGY OF IMMUNITY (St. Bereanu)	163
--	------------

IV.

Present concepts on immunological pathology	165
A. The concept of "immunity cellular system" as basis for immune pathology understanding	165
B. Particularities of immune system functional structure and clinical immune pathology	166
C. Hierarchical control connections in the immune system	170
D. General features of immune pathology	172
E. Illness patterns of immune system and immune disease classification	173
F. Primary cellular damages of immune apparatus	176
G. Secondary immunological damages	178
H. Model of immunological damage classification	179

V.

Immune deficiency	182
A. Clinical and biological peculiarities of diseases and syndromes with immune deficiency	186
1. The antibody-deficiency induced disease	187
2. The congenital athymic aplasia	192
3. The syndrome of severe combined T and B immune deficiency	192
B. The mixed group of dysgammaglobulinemia as predominant deficiency in the B system	195
C. Other selective deficiencies of immunoglobulins	200
D. Primary acquired hypogammaglobulinemia in adults	200
E. Secondary immunodeficiency	203
F. Immune defence defects by phagocytic deficiency	208
G. Synthesis on therapeutic possibilities and perspectives in immune deficiencies	210

VI.

Diseases with excessive immune response.	213
A. Disease with hypersensibilization or immune complexes	213
B. Schönlein-Henoch's vascular purpura	220
C. Post-streptococcal rheumatoid carditis	223
D. Immunopathological mechanisms in renal diseases	228
1. Acute glomerulonephritis with immune complexes	229
2. Glomerulonephritis with anti-BGM antibodies	231
3. Glomerulonephritis with hypocomplementemia	233

VII.

General immunopathology of autoimmune diseases	235
A. Present synthesis on autoimmune disease pathogeny	236
B. Autoimmune disease classification	238

C. Disseminated lupus erythematosus	239
D. Evolutive chronic polyarteritis	250
1. Serological reactions in rheumatoid polyarteritis	250
2. Systemic vascular damages	253
E. Polyarteritis nodosa and the group of necrotizing angitides	254
F. Sjögren's syndrome	260
G. Other forms of collagen diseases	262
H. Autoimmune hemolytic anemia	266

VIII.

Immunological implication in other chronic diseases	272
A. Immunopathological disturbances and mechanisms in hepatic diseases.	272
B. Immune pathology of demyelinating neuropathies	277

IX.

Autoimmune endocrinological diseases (in co-operation with <i>Ligia Simionescu</i>)	285
A. Autoimmune thyroid disease	288
B. Autoimmunity of suprarenal gland	296
C. Autoimmunity of pancreatic gland	298
D. Autoimmunity of parathyroid glands	300
E. Autoimmunity of genital tract	300
F. Autoimmunity of pituitary gland	301

X.

Pathology of the complement (in co-operation with <i>R. Gologan</i> ,).	303
A. Genetic defects	303
B. Pathological changes of complement system	305

XI.

Cryoglobulinemia	307
----------------------------	-----

XII.

Immunity and cancer diseases (in co-operation with <i>Mariana Gociu</i>)	311
A. Tumoral antigens	311
B. Host-tumor relationships	313
C. Antitumoral immunotherapy	318
Bibliography	321
Alphabetical index	327

ȘTEFAN BERCEANU, EUGENIU PĂUNESCU
Biologia și patologia imunității
 Биология и патология иммунитета
 Editura Academiei, București, 1981, 336 p.

СОДЕРЖАНИЕ

Часть первая

БИОЛОГИЯ ИММУНОГО ОТВЕТА (Еуджениу Пăунеску) 9

I.

Иммунная система	11
А. Понятие иммунной системы	12
1. Одноядерная фагоцитарная система	14
2. Лимфоидная система	16
Б. Филогенетическое и онтогенетическое развитие иммунной системы	18
В. Иммунная система как функционально интегрированная система	21
1. Теория клональной селекции	21
2. Теория сети	23
Г. Иммунная система и ретикулярно-гистиоцитарная система	24
Д. Иммунная система и высший комплекс гистосовместимости	27

II.

Элементы, вовлеченные в иммунный ответ	32
А. Лимфоциты Т	32
Б. Лимфоциты В	44
В. Макрофаги	50
Г. Антигены	57
Д. Иммуноглобулины	64
1. Структура молекулы иммуноглобулина	66
2. Синтез и метаболизация молекулы иммуноглобулина	76
3. Основные классы иммуноглобулина	86
Е. Дополнительная система	90
1. Классический путь активации дополнительной системы	91
2. Альтернативный путь активации дополнительной системы	94
3. Иммунитарные явления, в которых участвует дополнительная система	95
4. Синтез составных частей дополнительной системы	98
5. Патология дополнительной системы	99

III.

Основные типы иммунного ответа	101
А. Иммунный ответ, осуществленный посредством антител	101
Б. Сверхчувствительность, вызванная посредством антител	106

1. Анафилактические реакции	107
2. Цитотоксические антитело-зависимые реакции	109
3. Реакции типа Артуса	111
В. Иммунный ответ, вызванный посредством клеток	113
Г. Заповдавая сверхчувствительность	118
Д. Иммунный ответ в инфекционных и паразитозных заболеваниях	126
Е. Иммунный ответ в трансплантировании	137
Ж. Иммунный ответ в процессах злокачественных опухолей	144
З. Иммунологическая толерантность	151
Литература	159

Часть вторая

ПАТОЛОГИЯ ИММУНИТЕТА Штефан Берчану	163
---	-----

IV.

Актуальные концепции о патологии иммунитета	165
А. Понятие «клеточной системы иммунитета» как основа понимания иммунной патологии	165
Б. Специальная функциональная структура иммунной системы и клиническая иммунная патология	166
В. Командные иерархические сцепления в иммунной системе	170
Г. Общие характеры иммунной патологии	172
Д. Пути заболевания иммунной системы и классификация иммунных заболеваний	173
Е. Первичные клеточные нарушения иммунологического аппарата	176
Ж. Вторичные иммунологические нарушения	178
З. Модель классификации иммунологических нарушений	179

V.

Иммунные недостатки	182
А. Клинико-биологические особенности заболеваний и синдромов иммунной недостаточности	186
1. Заболевание недостаточностью антител	187
2. Врожденная тимическая аплазия	192
3. Комбинированный синдром иммунной недостаточности Т и В	192
Б. Смешанная группа дисгаммаглобулинемии как преобладающая недостаточность в системе В	195
В. Другие селективные недостаточности иммуноглобулинов	200
Г. Приобретенная первичная гипогаммаглобулинемия у взрослого	200
Д. Вторичные иммунонедостаточности	203
Е. Дефекты иммунной защиты, вызванные недостаточностью фагоцитов	208
Ж. Обобщение возможностей и перспектив терапии при иммунной недостаточности	210

VI.

Заболевания, вызванные чрезмерностью иммунной реакции	213
А. Заболевания, вызванные сверхчувствительностью или иммунными комплексами	213
Б. Васкулярная пурпура Шенлейн-Геноха	220
В. Ревматизмальный после-стрептококковый кардит	222
Д. Иммунопатологические механизмы при заболеваниях почек	228

- | | |
|---|-----|
| 1. Острый гломерулонефрит посредством иммунных комплексов | 229 |
| 2. Гломерулонефриты посредством антител анти-MBG | 231 |
| 3. Гломерулонефрит с гипокомплементемией | 233 |

VII.

Общая иммунопатология аутоиммунных заболеваний	235
А. Актуальное обобщение о патогенезе аутоиммунных заболеваний	236
Б. Классификация аутоиммунных заболеваний	238
В. Диссеминированный эритематоз	239
Г. Эволютивный хронический полиартрит	250
1. Серологические реакции в ревматическом	250
2. Системные васкулярные нарушения	253
Д. Узловой периартерит и группа некротизантных ангиитов	254
Е. Синдром Сьёгрена	260
Ж. Другие формы коллагенозов	262
З. Аутоиммунная гемолитическая анемия (АНАИ)	266

VIII.

Иммунологические последствия в других хронических заболеваниях	272
А. Иммунопатологические нарушения и механизмы в заболеваниях печени.	272
Б. Иммунная патология демиелинизирующих невропатий	277

IX.

Аутоиммунные эндокринные заболевания (в сотруд. с <i>Лиджией Симионеску</i>)	285
А. Аутоиммунные тиреоидиты	288
Б. Аутоиммунитет надпочечной железы	296
В. Аутоиммунитет поджелудочной железы	298
Г. Аутоиммунитет паратиреоидной железы	300
Д. Аутоиммунитет женского полового тракта	300
Е. Аутоиммунитет гипофизной железы	301

X.

Патология комплемента (в сотрудничестве с <i>Р. Гологан</i>)	303
А. Генетические дефекты	303
Б. Изменения системы комплемента в патологии	305

XI.

Криоглобулинемия	307
----------------------------	-----

XII.

Иммунитет и раковые заболевания (в сотрудничестве с <i>Марианной Гочу</i>)	311
А. Злокачественные антигены	311
Б. Соотношения организм-хозяин — злокачественная опухоль	313
В. Антираковая иммунотерапия	318
Литература	321
Алфавитный указатель	327

EDITURA ACADEMIEI REPUBLICII SOCIALISTE ROMÂNIA